



ESPAÑA

ES

11

21

22

NUMERO	454752	10	A 1
FECHA DE PRESENTACION	31-12-76		

PATENTE DE INVENCION

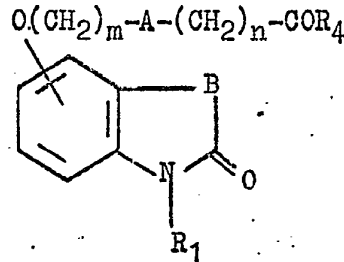
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
72472/74	24-6-74	Japón
53026/75	30-4-75	Japón
58135/75	15-5-75	Japón
58874/75	16-5-75	Japón
66729/75	2-6-75	Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	67 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZO-CICLOAMIDA		
71 SOLICITANTE (S)		
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD		
14 NOV. 1977		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
2-9 Kanda-Tsukasacho, Chiyoda-ku, Tokyo, Jaón		
72 INVENTOR (ES)		
Kazuyuki Nakagawa; Minoru Uchida y Kimiaki Oka, todos ellos de nacionalidad japonesa.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Nuevos derivados de benzocicloamida representados por la fórmula general:

5



(I)

10

donde R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o aral-

quilo; B es -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH=CH-; A es $\begin{matrix} R_2 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_3 \end{matrix}$ (donde R₂ y

15

R₃ pueden ser iguales o diferentes y representan respectivamente hidrógeno o alquilo C₁₋₄) o -CH=CH-; R₄ es -OR₅ (donde R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo o aralquilo) o $\begin{matrix} R_6 \\ / \\ -N \\ \backslash \\ R_7 \end{matrix}$ (donde R₆ y R₇ pueden ser iguales o diferentes y respectivamente representan hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o aralquilo o unidos pueden formar con el átomo de nitrógeno un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que además puede contener un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre); y m y n son cada uno de ellos cero o un número entero positivo y m + n no es mayor de 11.

20

25

Los derivados de benzocicloamida representados por la fórmula general (I) antes mencionada ejercen efectos excelentes de inhibición de la agregación de plaquetas y son útiles como preventivos de la trombosis y la embolia.

COMPENDIO DE LA INVENCION

30

Esta invención se refiere a nuevos derivados de benzocicloamida y a una composición farmacéutica para el trata-

1 miento de la trombosis y la embolia que comprende los derivados de benzocicloamida como ingrediente activo.

5 Antes de ahora, los progresos realizados en medicina y farmacia han contribuido al establecimiento de sistemas terapéuticos avanzados, con los que se han superado varias enfermedades graves. Sin embargo, todavía no se ha encontrado
10 ningún agente o método terapéutico eficaz y fiable para las enfermedades circulatorias, especialmente las enfermedades isquémicas, arteriosclerosis y trombosis cerebral. Como estas enfermedades circulatorias son frecuentemente fatales, la puesta a punto de agentes prometedores para la prevención y tratamiento de estas graves enfermedades ha constituido la preocupación de muchas personas. Se considera que la causa de estas enfermedades es la trombosis descrita en la obra de
15 Hovig, T.: "Platelet Adhesion and Aggregation in Thrombosis": Countermeasures (Mammen, E.F, Anderson, G.F. and Barnhar, M. I. Eds.), pág. 137 (1970); Bizzozero, J.: Virchows Arch., 90, 261 (1882) y Eberth, J.C. and Schimmelbusch, C.: Virchows Arch., 103, 39 (1886).

20 El trombo es un coágulo formado por coagulación de la sangre que fluye por un vaso sanguíneo y el origen de la formación del trombo y los síntomas causados por el mismo se denominan trombosis. Un trombo es útil porque las partes dañadas de un vaso sanguíneo son reforzadas y porque se evita la
25 hemorragia continua debida a la actividad de las plaquetas sanguíneas como "desencadenador". Por otra parte, el trombo tiene aspectos negativos ya que obstruye la cavidad del vaso sanguíneo u obstruye los vasos sanguíneos de los órganos, miembros y similares, cuando es transportado a otros órganos por
30

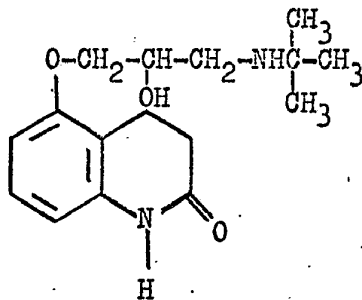
1 el flujo sanguíneo, produciendo de esta forma un infarto de
émbolo. Por lo tanto, los trombos formados en los órganos
principales como corazón, pulmones, cerebro y similares, van
acompañados de efectos fatales tales como infarto cerebral
5 (embolia), infarto de miocardio e infarto pulmonar. Además,
en otras enfermedades como diabetes, tumores malignos, hiper-
tensión esencial, enfermedad cardíaca valvular, enfermedad de
Basedow, síndrome aórtico, tumor mucoso y similares, existe
tendencia a que se formen trombos secundariamente y también
10 se desarrollan fácilmente debido a cambios en la naturaleza
de la propia sangre, por ejemplo estado de aceleración de la
coagulación, etc y de las paredes de los vasos sanguíneos
(Sozo Matsuoka, Factors for Bleeding and Thrombosis, pág. 206
publicado por Kinbara Publishing Co., 1969 y Kaname Kotake,
15 "Thrombus Formation and Platelets", Metabolism and Disease,
vol. 10, nº 2, pág. 118, 1973).

Los factores de formación del trombo son: 1) variación
de la naturaleza de la sangre, 2) variación del flujo sangui-
neo y 3) variación de las paredes de los vasos sanguíneos.
20 Podemos hacer referencia a Tadashi Maekawa, Ketsueki To Mya-
kkan (Blood and Vessel), vol. 1, nº 4, pág. 11-24, 1970. La
sangre que fluye normalmente mantiene un equilibrio dinámico
adecuado entre la agregación y la disociación de plaquetas así
como entre la coagulación y la trombolisis de la sangre. La
25 trombosis puede producirse cuando se pierde este equilibrio
debido a tensiones o a condiciones fisiológicas anormales.

En los últimos años, la dieta moderna ha tendido muy
probablemente a producir trastornos arterioscleróticos cuyo
resultado es un posible aumento de la aparición de trombosis.
30 Bajo estas circunstancias, ha resultado altamente deseable la

1 puesta a punto de agentes quimioterapéuticos para el trata-
miento y la prevención de la trombosis. Para la trombosis,
es más eficaz prevenir la formación de trombos por inhibición
del desarrollo posterior de los mismos. Los trastornos produ-
5 cidos por los trombos formados secundariamente también pueden
ser mejorados administrando agentes terapéuticos que alivian
los trombos en combinación con una terapia para la enfermedad
fundamental.

10 Como resultado de los diversos estudios sobre la pue-
ta a punto de agentes que son eficaces para prevenir y tratar
la trombosis, se ha encontrado que el 5-(2'-hidroxi-3-terc-butil-
amino)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo de fórmula:



20 a bajas concentraciones, podía inhibir específicamente la agre-
gación de las plaquetas sanguíneas y que este compuesto era
muy eficaz para prevenir y tratar la trombosis cuando se ad-
ministraba por vía oral o intravenosa a los mamíferos, inclui-
do el hombre. [Patente japonesa KOKAI (abierta al público),
nº 125.930/73].

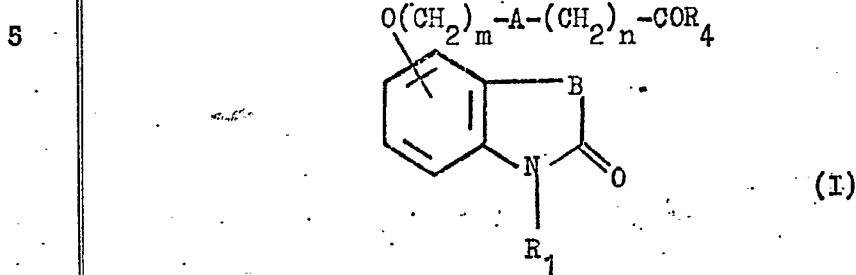
25 Un objeto de esta invención es proporcionar nuevos de-
rivados de benzocicloamida que son útiles como preventivos de
la trombosis y la embolia.

Otro objeto de esta invención es proporcionar una com-
posición farmacéutica que comprende los nuevos derivados de
benzocicloamida como ingrediente activo.

30 Otros objetos y ventajas de la invención resultarán

1 evidentes en la descripción que sigue.

De acuerdo con esta invención, se proporcionan nuevos derivados de benzocicloamida representados por la fórmula general:



10 donde R₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄ o aral-

quilo; B es -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH=CH-; A es $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_3 \end{array}$ (donde R₂ y

15 R₃ pueden ser iguales o diferentes y representan respectivamente hidrógeno o alquilo C₁₋₄) o -CH=CH-; R₄ es -OR₅ (donde

R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo o aralquilo) o $\begin{array}{c} R_6 \\ \diagdown \\ -N \\ \diagup \\ R_7 \end{array}$ (donde R₆ y R₇ pueden ser iguales o diferentes y re-

20 presentan respectivamente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o aralquilo o pueden formar junto con el átomo de nitrógeno un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que además puede contener un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre); y m y n son cada uno de ellos cero o un número entero positivo y m + n no es superior a 11.

25 Los nuevos derivados de benzocicloamida representados por la fórmula general (I) antes mencionada presentan excelente actividad inhibidora de la agregación de plaquetas y son útiles como preventivos de la trombosis y la embolia. También se ha encontrado que los derivados de benzocicloamida de fórmula general (I) ejercen efectos antiflogísticos.

30

1 En la fórmula general (I), R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior como metilo, etilo, propilo o butilo, un grupo alqueno inferior como alilo o crotilo o un grupo aralquilo como bencilo o fenetilo. En A en la fórmula
5 (I), R_2 y R_3 representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior como metilo, etilo, propilo o butilo. Asimismo, en R_4 en la fórmula (I), R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tal como metilo, etilo, propilo, butilo, amilo, hexilo u
10 octilo o un grupo aralquilo como bencilo o fenetilo y R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, representan individualmente un grupo alquilo inferior como metilo, etilo, propilo o butilo o un grupo aralquilo como bencilo o fenetilo o pueden formar junto con el átomo de nitrógeno un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que además puede contener un átomo
15 de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo un grupo piperidilo, morfolilo, piperazilo o tiazolilo o similares.

20 Cuando A es $\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ -C- \\ | \\ R_3 \end{array}$ en los derivados de benzocicloamida

de esta invención, el átomo de carbono al que están unidos R_2 y R_3 puede ser un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, puede haber presentes isómeros ópticos (dl-, d- y l-) de los derivados. Asimismo, cuando A es $-CH=CH_2$ hay isómeros
25 geométricos (cis y trans) de los derivados.

Los derivados de benzocicloamida representados por la fórmula general (I) pueden ser preparados por procedimientos de acuerdo con el esquema de reacción indicado a continuación.
30

1

5

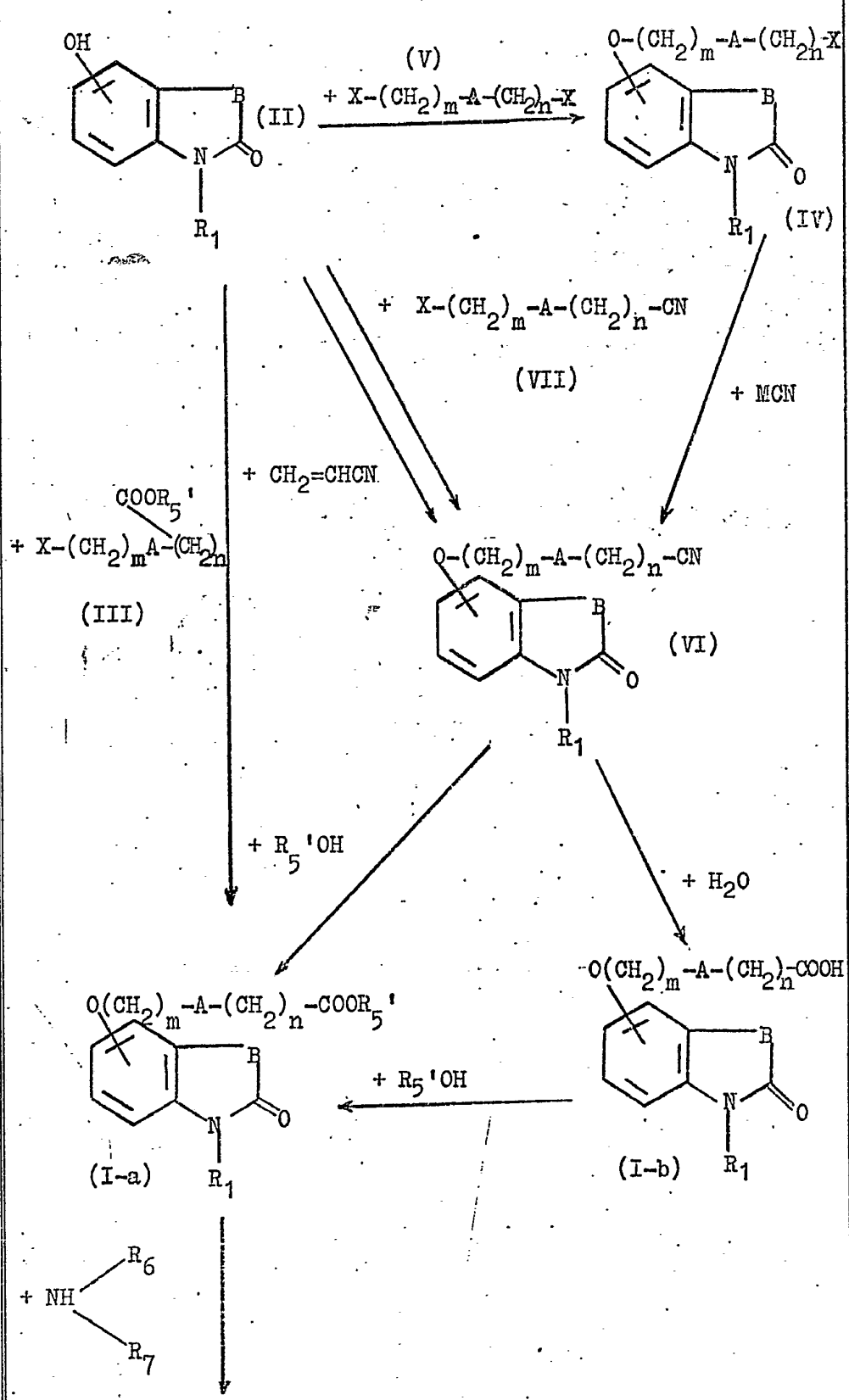
10

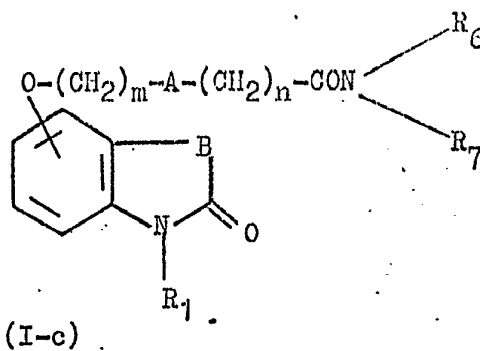
15

20

25

30





10

En las fórmulas anteriores, A, B, R₁, R₆, R₇, m y n son los definidos anteriormente y R₅ es alquilo C₁₋₈, cicloalquilo o aralquilo, X es halógeno y M es un metal alcalino.

15

En primer lugar, el compuesto representado por la fórmula general (I-b) puede ser preparado por hidrólisis de un derivado de benzocicloamida representado por la fórmula general (VI). La reacción de hidrólisis se lleva a cabo por un procedimiento conocido, en presencia de un catalizador. Como catalizador pueden utilizarse los catalizadores convencionales empleados en la reacción de hidrólisis habitual. Son ejemplos concretos de estos catalizadores los compuestos básicos como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido bórico; los ácidos minerales como sulfúrico, nítrico, clorhídrico y fosfórico; los ácidos sulfónicos aromáticos como ácido naftalensulfónico y ácido p-toluensulfónico y los ácidos alquilsulfónicos como ácido etanosulfónico. En general, la reacción de hidrólisis se efectúa en un disolvente. Como disolvente puede utilizarse cualquiera de los convencionalmente empleados en la reacción de hidrólisis habitual. Son ejemplos concretos de estos disolventes el agua; los alcoholes como metanol, etanol, propanol, butanol y etilenglicol; las cetonas como acetona y metil-etil-cetona; éteres como dioxano y éter monometílico de dietilenglicol (monoglima); y ácidos grasos como los ácidos acético y propiónico. La temperatura de reacción está

20

25

30

1 normalmente comprendida entre la ambiente y 200°C, preferi-
blemente entre 50 y 150°C y el tiempo de reacción es de 3 a
48 horas, preferiblemente de 3 a 30 horas.

5 Si es necesario, el compuesto representado por la fór-
mula general (I-b) puede ser convertido en un compuesto de
fórmula general (I-a) mediante una reacción de esterificación
con un alcohol representado por la fórmula general R'_5OH . R'_5
en el alcohol representado por la fórmula general R'_5OH , que
es el otro material de partida empleado en la reacción de es-
10 terificación antes mencionada, es un grupo alquilo de cadena
lineal o ramificada como metilo, etilo, propilo, butilo,
amilo, hexilo u octilo o un grupo aralquilo como bencilo o
fenetilo. La reacción del compuesto de fórmula general (I-b)
con el alcohol de fórmula general R'_5OH se lleva a cabo bajo
15 condiciones de esterificación convencionales. Esta reacción
se efectúa en presencia de un catalizador. Como catalizador
puede utilizarse cualquiera de los convencionalmente emplea-
dos en la reacción de esterificación habitual. Son ejemplos
concretos de estos catalizadores el ácido clorhídrico gaseoso
20 los ácidos inorgánicos como ácido sulfúrico concentrado, áci-
do fosfórico, ácido polifosfórico, trifluoruro de boro y áci-
do perclórico; los ácidos orgánicos como ácido trifluoracético,
ácido trifluormetanosulfónico, ácido naftalensulfónico, áci-
do p-toluensulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido etanosul-
25 fónico; anhídridos como anhídrido trifluormetanosulfónico y
anhídrido triclorometanosulfónico; cloruro de tionilo; dime-
tilacetal de acetona y resinas ácidas cambiadoras de ion. La
citada reacción puede efectuarse en presencia o ausencia de
30 un disolvente. El disolvente puede ser cualquiera de los con-
vencionalmente empleados en la reacción de esterificación ha-

1 bitual. Son ejemplos concretos de estos disolventes los hi-
drocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno; los hi-
drocarburos halogenados como diclorometano, dicloroetano,
5 cloroformo y tetracloruro de carbono; y los éteres como éter
dietílico, tetrahidrofurano, dioxano y éter monometílico de
etilenglicol. Además, la reacción se lleva a cabo ventajosa-
mente empleando un agente desecante como cloruro cálcico anhi-
dro, sulfato de cobre anhidro, sulfato cálcico anhidro o pen-
tóxido de fósforo. Las proporciones del compuesto represen-
10 tado por la fórmula general (I-b) y el alcohol representado
por la fórmula general R'_5OH pueden ser seleccionados adecua-
damente. Sin embargo, en el caso de que la reacción se efec-
túe en ausencia de disolvente, se emplea el alcohol en un ex-
ceso mayor que en el caso de que la reacción se efectúe en pre-
15 sencia de un disolvente, donde el alcohol se utiliza en una
proporción de una a cinco veces, preferiblemente de una a dos
veces el número de moles del compuesto de fórmula general
(I-b). La temperatura de reacción no está limitada especial-
mente pero normalmente oscila entre -20° y $200^{\circ}C$ y preferible-
20 mente entre 0° y $150^{\circ}C$.

Si es necesario, el compuesto final de esta invención,
que está representado por la fórmula general (I-a) puede ser
convertido en un compuesto representado por la fórmula gene-
25 ral (I-c). Así, el compuesto representado por la fórmula ge-
neral (I'-a) se hace reaccionar con una amina de fórmula gene-
ral $HN \begin{matrix} \diagup R_6 \\ \diagdown R_7 \end{matrix}$ para dar un compuesto representado por la fórmu-
la general (I-c). Esta reacción puede efectuarse en presencia
30 de un disolvente adecuado. Son ejemplos de estos disolventes

1 el agua, el metanol y el etanol. Las condiciones de temperatura y tiempo de reacción no están especialmente limitadas y pueden ser adecuadamente seleccionadas según requiera la ocasión. En general, sin embargo, la reacción se lleva a cabo
5 entre la temperatura ambiente y 100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente, durante varias horas. En esta reacción, la amina se utiliza en cantidad equimolecular o en exceso. Sin embargo, en general, la amina se utiliza en una proporción de 5 a 10 veces el número de moles del derivado éster de
10 ácido graso.

Alternativamente, los derivados de benzocicloamida representados por la fórmula general (I-a) pueden ser preparados alcoholizando un derivado de benzocicloamida representado por la fórmula general (VI) con un alcohol de fórmula general
15 R'₅OH y después agregando agua y sometiendo la mezcla a hidrólisis ácida a temperatura baja, tan baja como 30 a 40°C, durante 10 minutos.

La reacción del derivado de benzocicloamida representado por la fórmula general (VI) antes mencionada con el alcohol representado por la fórmula general R'₅OH se lleva a cabo bajo condiciones convencionales de la reacción de alcoholisis. Como catalizador puede utilizarse cualquiera de los convencionalmente empleados en la reacción de alcoholisis habitual. Son ejemplos concretos de estos catalizadores el cloruro de hidrógeno; los ácidos minerales como ácido sulfúrico concentrado, ácido fosfórico y ácido nítrico; y los ácidos orgánicos como ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido etanosulfónico. Dicha reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de un disolvente. Como disolvente puede utilizarse cualquiera de los convencionalmente empleados en la
20
25
30

1 reacción de alcoholisis habitual. Son ejemplos concretos de
estos disolventes los éteres, como éter dietílico, tetrahi-
drofurano, dioxano, monoglina y éter dimetilico de dietilen-
glicol (diglima); los hidrocarburos aromáticos como benceno,
5 tolueno y xileno; y los hidrocarburos alifáticos como n-penta-
no y n-hexano. Las proporciones del compuesto representado
por la fórmula general (VI) y el alcohol representado por la
fórmula general R'_5OH pueden ser seleccionadas adecuadamente
entre amplios límites. En general, sin embargo, es convenien-
10 te que el último se utilice en una proporción de una a
cinco veces, preferiblemente de una a dos veces el número de
moles del primero. Esta reacción se efectúa a una temperatura
comprendida entre -50° y $100^{\circ}C$, preferiblemente entre -20° y
15 $50^{\circ}C$, durante un periodo de 1 a 48 horas, preferiblemente 1
a 24 horas.

Además, los derivados de benzocicloamida representa-
dos por la fórmula general (I-a) pueden ser preparados hacien-
do reaccionar un éster de ácido graso halogenado de fórmula
general (III) con un derivado de hidroxibenzocicloamida de
20 fórmula general (II). El derivado de éster de ácido graso de
fórmula general (III), que se utiliza como material de parti-
da, es un compuesto conocido.

La reacción del derivado de hidroxibenzocicloamida re-
presentado por la fórmula general (II) con el derivado del
25 éster del ácido graso halogenado representado por la fórmula
general (III) se efectúa bajo condiciones convencionales de la
reacción de deshidrohalogenación. Como agente deshidrohalogenante
pueden utilizarse diversos compuestos básicos. Son ejemplos
concretos las bases inorgánicas como hidróxido sódico, hidróxi-
30 do potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato

1 sódico, bicarbonato potásico y carbonato de plata; los meta-
les alcalinos como sodio y potasio; los alcoholatos como meti-
lato sódico y etilato sódico; y las bases orgánicas como tri-
etilamina, piridina y N,N-dimetilanilina. La reacción puede
5 efectuarse en presencia o ausencia de un disolvente. Como di-
solvente puede emplearse cualquiera siempre que no tome par-
te en la reacción. Son ejemplos concretos de estos disolven-
tes los alcoholes como metanol, etanol, propanol, butanol y
etilenglicol; los éteres como éter dimetílico, tetrahidrofu-
10 rano, dioxano, monoglina y diglina; cetonas como acetona y me-
til-etil-cetona; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolu-
eno y xileno; los ésteres como acetato de metilo y acetato de
etilo; y los disolventes apróticos dipolares como N,N-dimetil-
formamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y hexametilfosforami-
15 da (HMPA). Además, la reacción se efectúa ventajosamente en
presencia de un yoduro metálico como yoduro sódico o yoduro
potásico. Las proporciones de los compuestos representados
por las fórmulas generales (II) y (III) pueden ser decididas
apropiadamente. Sin embargo, normalmente conviene que el últi-
20 mo se utilice en una proporción de una a cinco veces, prefe-
riblemente una a dos veces el número de moles del primero. La
temperatura de reacción no está especialmente limitada pero
habitualmente oscila entre la temperatura ambiente y 200°C,
de preferencia entre 50° y 150°C y el tiempo de reacción es
25 generalmente de 1 a 30 horas, preferiblemente de 1 a 15 horas.

Los derivados de benzocicloamida representados por la
fórmula general (VI) pueden obtenerse por reacción de un de-
30 rivado de hidroxibenzocicloamida de fórmula general (II) con
un compuesto de fórmula general (V) para formar un compuesto
representado por la fórmula general (IV) y después haciendo

1 reaccionar el compuesto así formado con un cianuro metálico
representado por la fórmula general MCN. El derivado de hidro-
xibenzocicloamida representado por la fórmula general (II) es
un compuesto conocido. El dihaluro de alquilo representado por
5 la fórmula general (V), que es el otro material de partida,
es un compuesto conocido.

La reacción de la hidroxibenzocicloamida representada
por la fórmula general (II) con el compuesto representado por
la fórmula general (V) se efectúa bajo las condiciones conven-
10 cionales de la reacción de deshidrohalogenación. Como agente
~~deshidrohalogenante~~ pueden utilizarse diversos compuestos básicos.
Son ejemplos concretos de los mismos las bases inorgánicas co-
mo hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, car-
bonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico y
15 carbonato de plata; los metales alcalinos como sodio y pota-
sio; los alcoholatos como metilato sódico y etilato sódico; y
las bases orgánicas como trietilamina, piridina y N,N-dimetil-
anilina. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o
ausencia de un disolvente. Como disolvente puede utilizarse
20 cualquiera siempre que no tome parte en la reacción. Son ejem-
plos concretos de disolvente los alcoholes como metanol, eta-
nol, propanol, butanol y etilenglicol; los éteres como éter
dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglina y diglina; las
25 cetonas como acetona y metil-etil-cetona; los hidrocarburos
aromáticos como benceno, tolueno y xileno; los ésteres como
acetato de metilo y acetato de etilo; los disolventes aprótti-
cos dipolares como DMF, DMSO y HMPA y agua. Además, la reac-
ción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un yoduro
30 metálico, como yoduro sódico o yoduro potásico. Las proporcio-

1 nes de los compuestos representados por las fórmulas genera-
les (II) y (V) pueden ser decididas adecuadamente. Sin embar-
go, normalmente conviene que el último se utilice en una pro-
5 porción de una a cinco veces, preferiblemente de una a dos
veces, el número de moles del primero. La temperatura de reac-
ción no está especialmente limitada pero habitualmente osci-
la entre la ambiente y 200°C, de preferencia entre 50 y 150°C
y el tiempo de reacción es generalmente de 1 a 30 horas, pre-
feriblemente de 1 a 15 horas.

10 A continuación, el compuesto representado por la fó-
mula general (IV) se hace reaccionar, en presencia o ausencia
de un disolvente, con un cianuro metálico representado por
la fórmula general MCN como, por ejemplo, cianuro sódico,
15 cianuro potásico, cianuro de plata o cianuro cuproso. En ge-
neral, es conveniente que la reacción se lleve a cabo en pre-
sencia de un disolvente. Como disolvente puede utilizarse
cualquiera siempre que no tome parte en la reacción. Son ejem-
plos concretos de estos disolventes el agua, los alcoholes co-
mo metanol, etanol, propanol y etilenglicol; las cetonas como
20 acetona y metil-etil-cetona; los éteres como dioxano, tetrahi-
drofurano, monoglisma y diglisma; los hidrocarburos aromáticos
como benceno, tolueno y xileno; los disolventes apróticos di-
polares como DMF, DMSO y HMPA; el cianuro de hidrógeno líqui-
do y el amoníaco líquido. Esta reacción se efectúa ventajosa-
mente en presencia de un yoduro metálico como yoduro potá-
sico o yoduro sódico. Las proporciones de los compuestos re-
presentados por las fórmulas generales (IV) y MCN pueden ser
25 seleccionadas apropiadamente. Sin embargo, normalmente convie-
ne que el último se utilice en una proporción de una a cinco
veces, preferiblemente de una a dos veces el número de moles
30

1 del primero. La temperatura de reacción no está especialman-
te limitada pero habitualmente oscila entre la ambiente y
250°C, de preferencia entre 50 y 150°C y el tiempo de reac-
ción es de 30 minutos a 30 horas, preferiblemente de 30 mi-
5 nutos a 15 horas.

Además, los derivados de benzocicloamida representa-
dos por la fórmula general (VI) pueden ser preparados tam-
bién por reacción de un derivado de hidroxibenzocicloamida de
fórmula general (II) con un compuesto de fórmula general (VII).
10 El compuesto ciano de fórmula general (VII), que es el otro
compuesto de partida, es un compuesto conocido. La reacción
de la hidroxibenzocicloamida representada por la fórmula
general (II) con el compuesto representado por la fórmula
general (VII) se lleva a cabo bajo condiciones convenciona-
15 les de una reacción de deshidrohalogenación. Como agente deshidro
halogenante pueden utilizarse diversos compuestos básicos.
Son ejemplos concretos de los mismos las bases inorgánicas
como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico,
carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico
20 y carbonato de plata; los metales alcalinos como sodio y po-
tasio; los alcoholatos como metilato sódico y etilato sódico
y las bases orgánicas como trietilamina, piridina y N,N-di-
metilanilina. Esta reacción puede efectuarse en presencia o
ausencia de un disolvente. Como disolvente puede utilizarse
25 cualquiera siempre que no tome parte en la reacción. Son
ejemplos concretos de estos disolventes los alcoholes como
metanol, etanol, propanol, butanol y etilenglicol; los éteres
como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglina y
diglina; las cetonas como acetona y metil-etil-cetona; los
30 hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno; los

1 ésteres como acetato de metilo y acetato de etilo; y los
disolventes apróticos dipolares como DMF, DMSO y HMPA. La
reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un
5 yoduro metálico como yoduro sódico o yoduro potásico. Las pro-
porciones de los compuestos representados por las fórmulas
generales (II) y (VII) pueden ser adecuadamente decididas.
Sin embargo, normalmente conviene que el último se utilice
en una proporción de una a cinco veces, preferiblemente de
una a dos veces el número de moles del primero. La temperatu-
10 ra de reacción no está especialmente limitada pero habitual-
mente oscila entre la ambiente y 200°C, de preferencia entre
50° y 150°C y el tiempo de reacción es generalmente de 1 a
30 horas, preferiblemente de 1 a 15 horas.

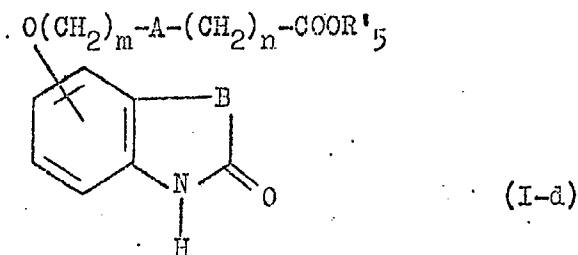
15 Además, los compuestos representados por la fórmula
general (VI) pueden ser alternativamente preparados por reac-
ción de un derivado de hidroxibenzocicloamida representado
por la fórmula general (II) con acrilonitrilo. Habitualmente
esta reacción se lleva a cabo en un disolvente, en presencia
de un catalizador. Son ejemplos del catalizador el metilato
20 sódico, etilato sódico, Triton-B, hidróxido sódico, hidróxido
potásico y carbonato potásico. Son ejemplos del disolvente el
benceno, d i o x a n o , piridina y acrilonitrilo. Entre es-
tos disolventes, se prefiere el acrilonitrilo. En la reacción
antes mencionada, el acrilonitrilo se utiliza en una propor-
25 ción de una a varias veces el número de moles del derivado de
hidroxibenzocicloamida. La reacción transcurre entre la tempe-
ratura ambiente y 150°C pero preferiblemente se efectúa entre
50 y 100°C, en general.

30 Los derivados de benzocicloamida representados por la
fórmula general (I-a) que se obtienen mediante esta invención

1 si es necesario pueden ser convertidos por hidrólisis en el
correspondiente ácido carboxílico libre representado por la
fórmula general (I-b).

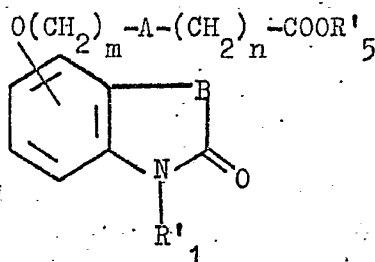
5 La reacción de hidrólisis normalmente se lleva a cabo
por in procedimiento conocido, en presencia de un catalizador.
Como catalizador se utiliza uno de los convencionalmente em-
pleados en las reacciones de hidrólisis habituales. Son ejem-
plos concretos de estos catalizadores los compuestos básicos
como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido bórico,
10 los ácidos minerales como ácido sulfúrico, clorhídrico y nítri-
co; y los ácidos orgánicos como ácido acético y ácidos sulfó-
nicos aromáticos. En general, esta reacción se efectúa en un
disolvente. Como disolvente puede utilizarse cualquier disol-
vente convencional empleado en la reacción de hidrólisis ha-
15 bitual. Son ejemplos concretos de estos disolventes el agua,
metanol, etanol, isopropanol, acetona, metil-etil-cetona, dio-
xano, etilenglicol y ácido acético. La temperatura de reacción
no tiene límites especiales pero convenientemente oscila entre
la temperatura ambiente y 200°C.

20 Los derivados de benzocicloamida de fórmula general:



25 donde A, B, R'₅, m y n son los definidos anteriormente, obte-
nidos de acuerdo con esta invención, pueden ser convertidos,
si es necesario, en los derivados de benzocicloamida de fórmu-
la general:

30



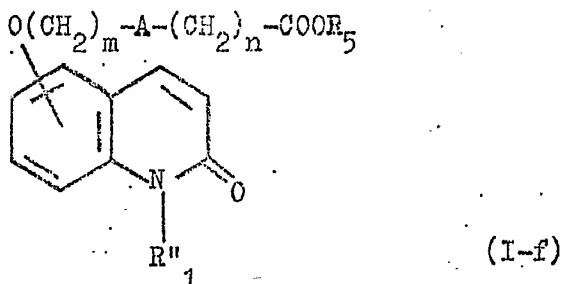
(I-e)

1
5
10
15
20
25
30

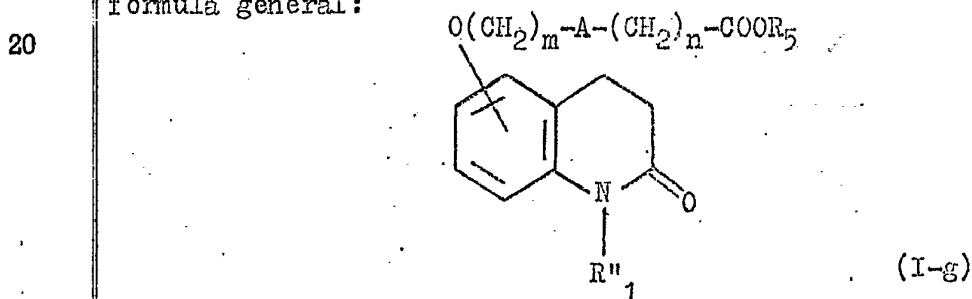
donde A, B, R'5, m y n son los definidos anteriormente y R'1 es alquilo C1-4, alquenilo C2-4 o aralquilo, por reacción del derivado de benzocicloamida de fórmula general (I-d) con un compuesto halogenado representado por la fórmula general R'1X, donde R'1 y X son los definidos anteriormente. Así, los derivados de benzocicloamida representados por la fórmula general (I-d) se transforman en la sal de metal alcalino en su nitrógeno de la posición 1 y después se condensan con el compuesto halogenado de fórmula general R'1X, con lo que pueden obtenerse los derivados de benzocicloamida de fórmula general (I-e). Al efectuar la reacción antes mencionada, la sal de metal alcalino del compuesto (I-d) se prepara condensando el compuesto (I-d) entre 0 y 200°C, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 50°C, con un compuesto metálico alcalino como hidruro sódico, hidruro potásico, azida sódica, sodio metálico o potasio metálico, en un disolvente adecuado, v.g. un disolvente del tipo bencénico (benceno, tolueno o xileno), n-hexano, ciclohexano, un disolvente de tipo etéreo (éter dietílico, 1,2-dimetoxietileno o dioxano) o un disolvente aprótico dipolar (DMF, HMPA o DMSO), preferiblemente en DMF, DMSO o HMPA. La reacción de condensación de la sal metálica alcalina del compuesto (I-d) así preparada con el compuesto de fórmula R'1X transcurre fácilmente cuando los dos compuestos se hacen reaccionar a la temperatura ambiente, por ejemplo en DMF como disolvente. En este caso, la cantidad del compues

1 to metálico alcalino es de una a cinco veces, preferiblemen-
te de una a tres veces el número de moles del compuesto de
fórmula (I-d), mientras que la cantidad del compuesto haloge-
5 nado es de una a cinco veces, preferiblemente de una a dos
veces el número de moles del compuesto de fórmula (I-d).

Asimismo, los derivados de benzocicloamida de fórmu-
la general



15 donde A, R₅, m y n son los definidos anteriormente y R''₁ es
un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior como metilo,
etilo, propilo o butilo o un grupo aralquilo como bencilo o
fenetilo, obtenidos de acuerdo con esta invención, si es nece-
sario pueden ser convertidos por reducción en el correspondien-
te derivado de 3,4-dihidrobencocicloamida representado por la
fórmula general:

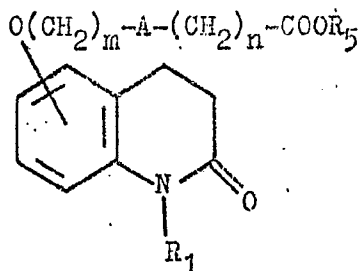


25 donde A, R''₁, R₅, m y n son los definidos anteriormente. La
reducción del compuesto representado por la fórmula general
(I-f) se efectúa normalmente por hidrogenación de dicho com-
puesto en un disolvente adecuado, en presencia de un cataliza-
dor convencional. El catalizador utilizado en este caso es,
30 por ejemplo, un catalizador de platino como hilo de platino,

1 varilla de platino, platino esponjoso, negro de platino, óxi-
do de platino o platino coloidal; un catalizador de paladio
como paladio esponjoso, negro de paladio, óxido de paladio,
5 paladio sobre sulfato bórico, paladio sobre carbonato bórico,
paladio sobre carbón, paladio sobre gel de sílice o paladio
coloidal; un catalizador de un metal del grupo del platino co-
mo rodio sobre asbesto, iridio, rodio coloidal, rutenio o iri-
dio coloidal; un catalizador de níquel como níquel reducido,
10 óxido de níquel, níquel Raney, níquel Urushibara, un cataliza-
dor de níquel formado por descomposición térmica de formiato
de níquel o boruro de níquel; un catalizador de cobalto como
cobalto reducido, cobalto Raney o cobalto Urushibara; un cata-
lizador de hierro como hierro reducido o hierro Raney; un ca-
talizador de cobre como cobre reducido, cobre Raney o cobre
15 Ullmann; u otro catalizador metálico como cinc. Además, el di-
solvente utilizado en la reacción es, por ejemplo, un alcohol
inferior como metanol, etanol o isopropanol; agua; ácido acé-
tico; un éster de ácido acético como acetato de metilo o aceta-
to de etilo; etilenglicol; un éter como éter dietílico, tetra-
20 hidrofurano o dioxano; un hidrocarburo aromático como tolueno,
benceno o xileno; un cicloalcano como ciclopentano o ciclohexa-
no; o un n-alcano como n-hexano o n-pentano. La reacción
transcurre bien en hidrógeno a la presión atmosférica o bajo
presión, preferiblemente de 1 a 20 atmósferas, y a una tempera-
25 tura comprendida entre la ambiente y por debajo del punto de
ebullición del disolvente utilizado, preferiblemente entre la
temperatura ambiente y 100°C.

Además, los derivados de 3,4-dihidrobonzocicloamida de
30 fórmula general:

1

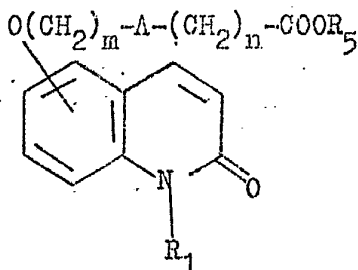


(I-h)

5

donde A, R₁, R₅, m y n son los definidos anteriormente, obtenidos de acuerdo con esta invención, si es necesario pueden ser convertidos por deshidrogenación en derivados de benzocicloamida representados por la fórmula general:

10



(I-i)

15

donde A, R₁, R₅, m y n son los definidos anteriormente. La deshidrogenación de los compuestos (I-h) se lleva a cabo empleando un agente oxidante en presencia de un disolvente adecuado. El agente oxidante utilizado es una benzoquinona como DDQ (2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona) o cloranilo (2,3,5,6-tetraclorobenzoquinona); un catalizador de hidrogenación como dióxido de selenio, paladio sobre carbón, negro de paladio, óxido de platino o níquel Raney; o un agente bromante como NBS (N-bromosuccinimida) o bromo. Además, el disolvente utilizado es un éter como dioxano, tetrahidrofurano, etoxietanol o dimetoxietano; un hidrocarburo aromático como benceno, tolueno, xileno o cumeno; un hidrocarburo halogenado como diclorometano, dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; un alcohol como butanol, alcohol amílico o hexanol; o un disolvente dipolar aprótico como DMF, DMSO o HMPA. La temperatura

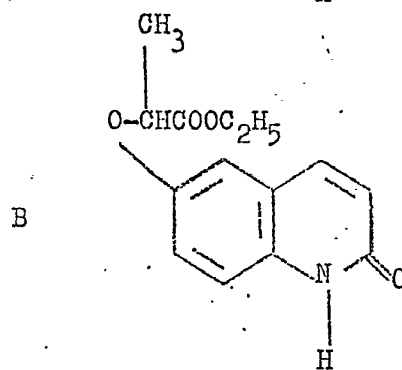
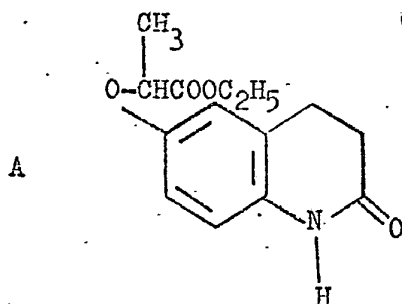
25

30

1 de reacción está comprendida entre la ambiente y 300°C, preferi-
blemente entre 50 y 200°C y el tiempo de reacción está com-
prendido entre 1 y 48 horas, preferiblemente entre 1 y 20 ho-
ras. La proporción de agente oxidante utilizada es de una a
5 cinco veces, preferiblemente de una a dos veces el número de
moles del compuesto (I-i) en el caso de una benzoquinona o
un agente bromante y es una cantidad catalítica habitual en el
caso de un catalizador de hidrogenación.

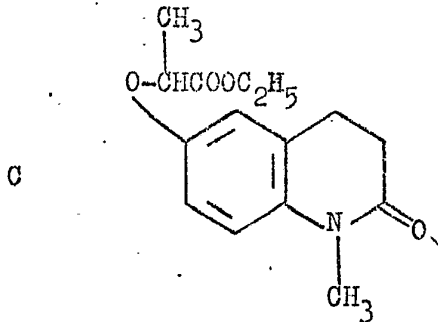
10 Todos los derivados de benzocicloamida representados
por la fórmula general anterior (I) son compuestos nuevos con
excelentes efectos inhibidores de agregación de plaquetas y
son útiles como preventivos de la trombosis. Los efectos inhi-
bidores de la agregación de plaquetas y la toxicidad (DL₅₀,
15 mg/kg) de derivados típicos entre los nuevos derivados de ben-
zocicloamida antes mencionados, obtenidos de acuerdo con esta
invención, se dan a continuación:

COMPUESTOS ENSAYADOS



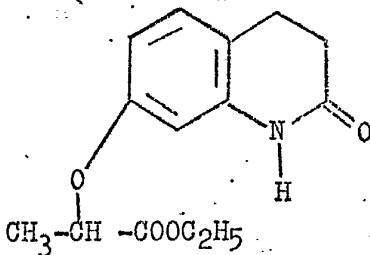
30

1



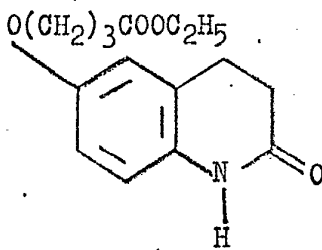
5

D



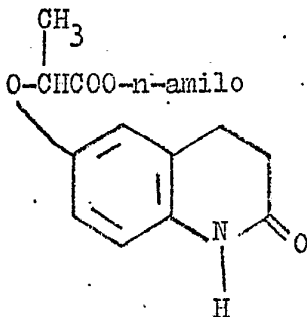
10

E



15

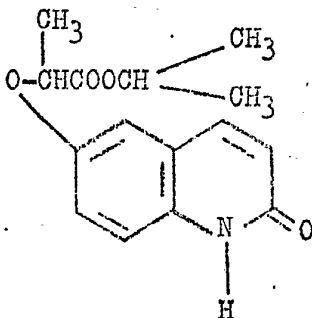
F



20

25

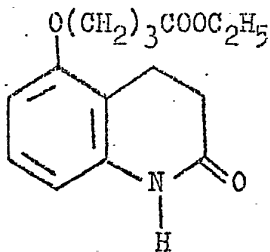
G



30

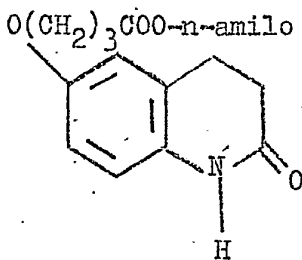
1

H



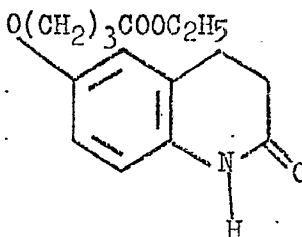
5

I



10

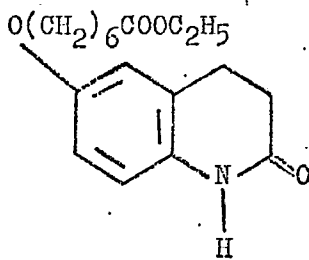
J



15

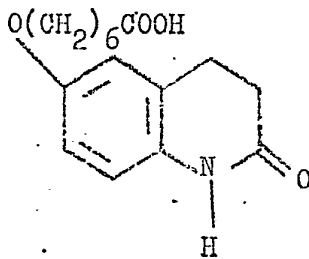
20

K



25

L



30

M

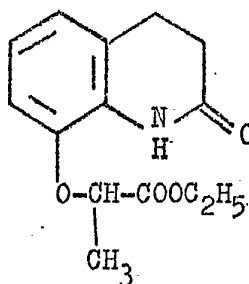


TABLA I

Efecto de inhibición de los derivados de benzocicloamida sobre la agregación inducida por el colágeno de las plaque-

tas de conejo

Concentración de la solución del compuesto de ensayo

Compuesto	$10^{-8}M$	$10^{-7}M$	$10^{-6}M$	$10^{-5}M$	$10^{-4}M$
A	0 %	-	2%	20 %	71 %
B	0	-	-6	12	67
C	9	-	0	-	36
D	3	-	8	-	2
E	-	-	8	38	92
F	-	-	0	8	88
G	-	-	3	25	55
H	-	-	5	8	90
I	-	-	6	22	48
J	-	-	18	86	100
K	-	-	6	13	31
L	-	-	2	14	15
M	7	-	2	-	5

1

5

10

15

20

25

30

TABLA II

Efecto de inhibición de los derivados de benzocicloamida sobre la agregación inducida por ADP en plaquetas de conejo

Compuesto	Concentración de la solución del compuesto de ensayo				
	$10^{-8}M$	$10^{-7}M$	$10^{-6}M$	$10^{-5}M$	$10^{-4}M$
A	-	-	5 %	25 %	57 %
B	14	-	6	54	86
C	9	-	0	-	36
D	14	-	14	-	-18
E	-	8	10	97	>1000
F	-	-	20	79	100
G	-	-	7	38	74
H	-	-	2	18	65
I	-	8	0	58	82
J	-	4	25	90	100
K	-	7	10	15	37
L	-	10	7	8	13
M	11	-	11	-	3

TABLA III

Toxicidad de los derivados de benzocicloamida en ratones

Compuesto	DL ₅₀ (mg/kg)	
	Ratones macho	Ratones hembra
E	> 1000	> 1000
K	750-1000	500-1000

La actividad inhibitoria de la agregación fue determinada utilizando un agregómetro del tipo AG-II (fabricado por Bryston Manufacturing Co.). Se tomó una muestra de sangre de conejos en forma de mezcla de citrato sódico y sangre completa, en una proporción de 1:9 en volumen y se centrifugó a 1000

1 rpm durante 10 minutos para obtener un plasma rico en plaquet-
tas (PRP). Se separó el PRP resultante y la muestra de san-
gre residual se centrifugó de nuevo a 3000 rpm durante 15 mi-
nutos. para obtener un plasma pobre en plaquetas (PPP).

5 El número de plaquetas en el PRP fué contado de
acuerdo con el método de Brecher-Clonkrite y el PRP se diluyó
con el PPP para preparar una muestra de PRP conteniendo pla-
quetas en una proporción de $300.000/\text{mm}^2$ para un ensayo de agre-
gación inducido por difosfato de adenosina (ADP) y una muestra
10 de PRP conteniendo plaquetas en una proporción de $450.000/\text{mm}^2$
para un ensayo de agregación inducido por colágeno.

Después se añadieron 0,01 ml de una solución de un
compuesto de ensayo a una concentración predeterminada (indica-
da en las siguientes tablas) sobre 0,6 ml de la muestra de PRP
15 antes obtenida y la mezcla se incubó a una temperatura de
 37°C durante un minuto. Después se añadieron a la mezcla
0,07 ml de una solución de ADP o colágeno. A continuación la
mezcla se sometió a una determinación de la transmitancia y
se registraron las variaciones de la transmitancia de la mez-
20 cla utilizando el agregómetro a una velocidad de rotación
del agitador de 1100 rpm. En este ensayo, se utilizó regulador
Auren Beronal (pH 7,35) para la preparación de soluciones de
ADP, colágeno y de los compuestos de ensayo. El ADP fué ajustado
25 a una concentración de $7,5 \times 10^{-5}\text{M}$ y la solución de co-
lágeno se preparó triturando 100 mg de colágeno con 5 ml del
regulador anterior y el líquido sobrenadante obtenido se uti-
lizó como inductor del colágeno. Se emplearon adenosina y
ácido acetilsalicílico como controles del ensayo de agrega-
ción inducida por ADP y el ensayo de agregación inducida por
30 colágeno, respectivamente. La actividad inhibitoria de la

1 agregación fué determinada como porcentaje de inhibición (%)
con respecto a la proporción de agregación de los controles.
La proporción de agregación puede ser calculada mediante la
siguiente ecuación:

5 Proporción de agregación = $\frac{c - a}{b - a} \times 100$

donde

"a" es la densidad óptica del PRP,

10 "b" es la densidad óptica del PRP al que se ha incorpora-
do un compuesto de ensayo y un inductor de la agrega-
ción y

"c" es la densidad óptica del PPP.

Los compuesyos de benzocicloamida de esta invención
pueden ser administrados como tales o en forma de unidades
15 de administración en combinación con vehículos farmacéuticos
convencionales, a animales, mamíferos y hombres. Las formas
unitarias de administración adecuadas son formas de administra-
ción como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos y soluciones
orales; formas de administración sublinguales y bucales; y
20 formas de administración parenteral útiles para inyección
subcutánea, intramuscular o intravenosa. Para conseguir el
efecto deseado, la dosis del ingrediente activo administrada
es variable entre amplios límites, por ejemplo entre alrede-
dor de 0,1 mg y 100 mg por kg de peso corporal y por día.
25 Cada dosis unitaria puede contener alrededor de 1 mg a 500 mg
de ingrediente activo, en combinación con un vehículo farma-
céutico. Esta dosis adecuada puede ser administrada de una a
cuatro veces al día.

30 En la preparación de composiciones sólidas en for-
ma de tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con
un vehículo farmacéutico como gelatina, almidón, lactosa, es-

1 tearato magnésico, talco, goma arábiga o similares. Las ta-
bletas pueden ser recubiertas con sacarosa u otros materia-
les adecuados o tratadas de alguna otra forma para que pre-
sented una actividad prolongada o retardada y para liberar
5 continuamente una cantidad predeterminada de droga. Se obtie-
ne un preparado en cápsulas mezclando el ingrediente activo
con una carga farmacéutica inerte o diluyente introduciendo
la mezcla resultante en cápsulas de gelatina rígidas o cáps-
ulas blandas. Un preparado en forma de jarabe o elixir pue-
de contener el ingrediente activo junto con sacarosa o un
10 agente edulcorante similar, metilparabenes y propilparabenes
como antisépticos y colorantes o saborizantes adecuados.

Se prepara un líquido parenteral disolviendo el
ingrediente activo en un vehículo líquido esterilizado. Pre-
feriblemente el vehículo es agua o solución salina. Se prepa-
ra una composición con la transparencia, la estabilidad y la
15 adaptabilidad al uso parenteral adecuadas disolviendo alrede-
dor de 0,1 mg a 3 g del ingrediente activo en una mezcla lí-
quida de polietilenglicol no volátil con un peso molecular de
200 a 1500, que es soluble en agua y en líquidos orgánicos.
A la solución resultante se incorpora ventajosamente un lubri-
cante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metil-
celulosa, polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico. Además,
la solución puede contener bactericidas y fungicidas como,
25 por ejemplo, parabenes, alcohol bencílico, fenol o timerosal.
Si se desea, también puede agregarse un agente isotónico como
azúcar o cloruro sódico, un anestésico local, un estabilizan-
te o un agente regulador del pH. Para aumentar todavía más
la estabilidad, la composición parenteral puede ser liberada
30 del agua mediante una técnica de liofilización que es muy co-

1 nocida en este campo. El polvo formado por liofilización puede ser reconstituido inmediatamente antes de su empleo.

Preparación de tabletas

5 Se preparan 1000 tabletas para uso oral, conteniendo cada una de ellas 5 mg de 6-(1-etoxicarboxi)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo, a partir de los siguientes componentes:

- 10
- | | |
|--|-------|
| (a) 6-(1-etoxicarboxi)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo | 5 g |
| (b) lactosa, farmacoepa japonesa | 50 g |
| (c) almidón de maíz, farmacoepa japonesa | 25 g |
| (d) celulosa cristalina, farmacoepa japonesa | 25 g |
| (e) metilcelulosa, farmacoepa japonesa | 1,5 g |
| (f) estearato magnésico, farmacoepa japonesa | 1 g |

15 Se mezclan suficientemente entre sí el 6-(1-etoxicarboxi)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo, la lactosa, el almidón de maíz y la celulosa cristalina. La mezcla resultante se granula añadiendo una solución acuosa al 5,0 % de metilcelulosa. Los gránulos se pasan por un tamiz de 200 mallas y después se secan cuidadosamente. Los gránulos secos se pasan por un tamiz de 200 mallas, se mezclan con el estearato magnésico y después se comprimen en tabletas.

20

Preparación de cápsulas

25 Se preparan 1000 cápsulas de gelatina rígida de dos piezas para uso oral, conteniendo cada una de ellas 10 mg de 6-(1-etoxicarboxi)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo, a partir de los siguientes componentes:

- 30
- | | |
|--|------|
| (a) 6-(1-etoxicarboxi)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo | 10 g |
| (b) lactosa, farmacoepa japonesa | 80 g |
| (c) almidón, farmacoepa japonesa | 30 g |
| (d) talco, farmacoepa japonesa | 5 g |

- 1 (e) estearato magnésico, farmacoepa japonesa 1 g

Los componentes mencionados se muelen finamente y las partículas resultantes se mezclan suficientemente entre sí para formar una mezcla homogénea. Posteriormente la mezcla se introduce en cápsulas de gelatina rígida de tamaño opcional para preparar cápsulas para su administración oral.

5 Preparación de inyecciones

Se prepara una solución acuosa estéril adecuada para uso parenteral a partir de los siguientes componentes:

- 10 (a) 6-(1-etoxicarboxi)propoxi-3,4-dihidrocarbo-
estirilo 1 g
- (b) polietilenglicol 4000, farmacoepa japonesa 0,3 g
- (c) cloruro sódico 0,9 g
- (d) derivado de polioxietileno del monooleato de
sorbitano, farmacoepa japonesa 0,4 g
- 15 (e) metabisulfito sódico 0,1 g
- (f) metilparaben, farmacoepa japonesa 0,18 g
- (g) propilparaben, farmacoepa japonesa 0,02 g
- (h) agua destilada para inyecciones, c.s. hasta 100 ml

20 Una mezcla constituida por los parabenos anteriores, metabisulfito sódico y cloruro sódico se disuelve en alrededor de 0,5 veces su volumen de agua destilada para inyección, agitando a 80°C. La solución resultante se enfría por debajo de 40°C y se disuelven en la solución el ingrediente activo antes mencionado y después el polietilenglicol 4000 y el derivado de

25 polioxietileno de monooleato de sorbitano. Posteriormente la solución se ajusta hasta el volumen final por adición de agua destilada para inyección y a continuación se esteriliza mediante filtración estéril a través de un papel de filtro apropiado. Un mililitro de la solución así preparada contiene 10

30 mg de 6-(1-etoxicarboxi)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo como

1 ingrediente activo.

EJEMPLO 1

5 Se añaden 1,64 g de 5-(2'-cianoetoxi)-3,4-dihidro-
carboestirilo a 50 ml. de ácido clorhídrico concentrado y la
mezcla resultante se calienta a reflujo durante 5 horas. Des-
pués el líquido reaccionante se enfría para depositar cris-
tales. Los cristales depositados se recuperan por filtración
y después se recrystalizan en agua para obtener 1,5 g de 5-
10 (2'-carboxietoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cris-
tales aciculares incoloros, p.f. 221-224°C.

EJEMPLO 2

15 Se añade 1 g de 6-(2'-cianoetoxi)-3,4-dihidrocarbo-
estirilo a 30 ml. de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla
resultante se calienta a reflujo durante 4 horas. Después el
líquido reaccionante se enfría para depositar cristales. Los
cristales depositados se recuperan por filtración y luego se
recrystalizan en agua para obtener 0,2 g de 6-(2'-carboxieto-
xi)-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cristales aciculares
20 incoloros, p.f. 188-190,5°C.

EJEMPLO 3

25 Se añaden 0,4 g de 7-(2'-cianoetoxi)-3,4-dihidrocar-
boestirilo a 25 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mez-
cla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas. Después
el líquido de reacción se concentra a sequedad a presión redu-
cida y el concentrado se recrystaliza en agua para dar 0,2 g
de 7-(2'-carboxietoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de
escamas cristalinas incoloras, p.f. 161-164,5°C.

EJEMPLO 4

30 Se añade 1 g de 8-(2'-cianoetoxi)-3,4-dihidrocarbo-
estirilo a 25 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla

1 resultante se calienta a reflujo durante 5 horas. Después el
líquido reaccionante se enfría para depositar cristales. Los
cristales depositados se recuperan por filtración y luego
se recrystalizan en agua para obtener 0,7 g de 8-(2'-carboxi-
5 etoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cristales acicu-
lares incoloros, p.f. 247-248,5°C.

EJEMPLO 5

10 Se añaden 18 g de N-etil-5-(3'-ciano)propoxi-3,4-
dihidrocarboestirilo a 250 ml de una solución acuosa 2N de
hidróxido sódico y la mezcla resultante se calienta a reflujo
con agitación durante 17 horas. Después el líquido reaccionan-
te se enfría y se acidula por adición de ácido clorhídrico pa-
ra depositar cristales. Los cristales depositados se recogen
por filtración, se lavan con agua y después se recrystalizan
15 en acetato de etilo para dar 14 g de N-etil-5-(3'-carboxi)pro-
poxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cristales acicula-
res incoloros, p.f. 96-98°C.

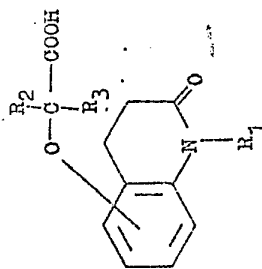
EJEMPLO 6

20 Se añaden 18 g de 6-(3'-ciano)propoxi-3,4-dihidro-
carboestirilo a 300 ml de una solución acuosa 2N de hidróxi-
do potásico y la mezcla resultante se calienta a reflujo con
agitación durante 18 horas. Después el líquido reaccionante
se enfría y se acidula por adición de ácido clorhídrico para
depositar cristales. Los cristales depositados se recuperan
25 por filtración, se lavan con agua y luego se recrystalizan
en metanol para dar 17,5 g de 6-(3'-carboxi)propoxi-3,4-dihí-
drocarboestirilo en forma de sólido amorfo incoloro, p.f.
218-220°C.

EJEMPLOS 7-37

30 Siguiendo el método del Ejemplo 6, se obtienen los
compuestos indicados en las Tablas IV y V.

TABLA IV



Ej. nº.	Posición del sustituyente	Propiedades				P.f. °C
		R ₁	R ₂	R ₃	Forma cristalina	
7	5	H	H	H	Cristales aciculares incoloros	278-280
8	5	H	CH ₃	H	"	246-248,5
9	5	CH ₃	H	H	"	196-198,5
10	5	H	CH ₃	CH ₃	"	191-192,5
11	6	H	H	H	"	241,5-244
12	6	H	CH ₃	H	"	207-210,5
13	6	H	CH ₃	CH ₃	"	172-175,5
14	7	H	H	H	"	262-264
15	7	H	CH ₃	CH ₃	"	205-206,5
20	8	H	H	H	"	227,5-229
17	8	H	CH ₃	H	"	184-186
18	8	H	CH ₃	CH ₃	"	232,5-236,5
19	5	H	C ₂ H ₅	H	"	247-248
20	5	(CH ₃)	CH ₃	H	"	148-149
21	5	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H	"	144-145
22	5	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	H	"	157-160
23	6	H	C ₂ H ₅	H	"	197-198

1

5

10

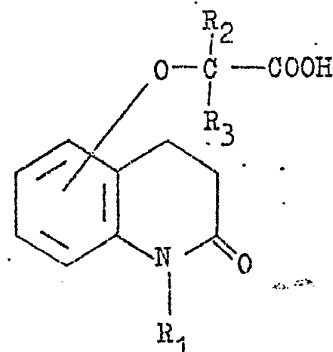
15

20

25

50

TABLA IV




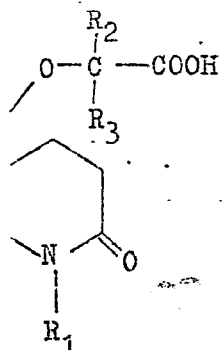
Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	Forma cr:
7	5	H	H	H	Cristales e coloros
8	5	H	CH ₃	H	
9	5	CH ₃	H	H	
10	5	H	CH ₃	CH ₃	
11	6	H	H	H	
12	6	H	CH ₃	H	
13	6	H	CH ₃	CH ₃	
14	7	H	H	H	
15	7	H	CH ₃	CH ₃	
16	8	H	H	H	
17	8	H	CH ₃	H	
18	8	H	CH ₃	CH ₃	
19	5	H	C ₂ H ₅	H	
20	5	CH ₃	CH ₃	H	
21	5	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H	
22	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	
23	6	H	C ₂ H ₅	H	

TABLA IV

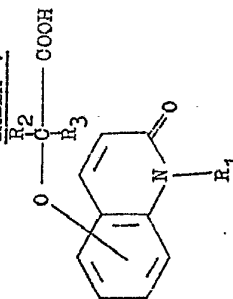


<u>Propiedades</u>		
<u>R₃</u>	<u>Forma cristalina</u>	<u>P.f. °C</u>
H	Cristales aciculares in- coloros	278-280
H	"	246-248,5
H	"	196-198,5
CH ₃	"	191-192,5
H	"	241,5-244
H	"	207-210,5
CH ₃	"	172-175,5
H	"	262-264
CH ₃	"	205-206,5
H	"	227,5-229
H	"	184-186
CH ₃	"	232,5-236,5
H	"	247-248
H	"	148-149
H	"	144-145
H	"	157-160
H	"	197-198

TABLA IV (continuación)

Ej. nº.	Posición del sustituyente	R			Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	Forma cristalina	P.f. °C
24	6		CH ₃	H	Cristales aciculares incoloros	148-149
25	7	H	C ₂ H ₅	H	"	194-197
26	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	"	78-79
27	8		C ₂ H ₅	H	"	148-150
28	8	H	C ₂ H ₅	H	"	175-180

TABLA V





Ej. nº.	Posición del sustituyente	R			Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	Forma cristalina	P.f. °C
29	5	H	CH ₃	H	Escamas cristalinas incoloras	280-281
30	5	H	C ₂ H ₅	H	Cristales aciculares incoloros	282-284
31	5	CH ₃	CH ₃	H	"	225-227
32	6	H	CH ₃	H	"	276-279
33	6		CH ₃	H	"	186-187
34	7	H	CH ₃	CH ₃	"	216-18
35	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	"	137-139
36	8	H	H	H	"	278-181
37	8	H	CH ₃	CH ₃	"	217-218

1

TABLA IV (continuac.)

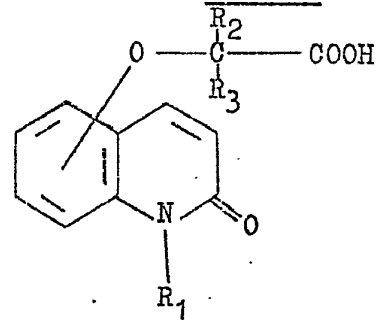
5

Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃
24	6	CH ₂ - 	CH ₃	H
25	7	H	C ₂ H ₅	H
26	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
27	8	CH ₂ - 	C ₂ H ₅	H
28	8	H	C ₂ H ₅	H

10

15

TABLA V



20

25

30


Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	Forma c
29	5	H	CH ₃	H	Escamas inco
30	5	H	C ₂ H ₅	H	Cristal inco
31	5	CH ₃	CH ₃	H	
32	6	H	CH ₃	H	
33	6	CH ₂ - 	CH ₃	H	
34	7	H	CH ₃	CH ₃	
35	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	
36	8	H	H	H	
37	8	H	CH ₃	CH ₃	

TABLA IV (continuación)

<u>Propiedades</u>	
<u>Forma cristalina</u>	<u>P.f. °C</u>
Cristales aciculares incolores	148-149
"	194-197
"	78- 79
"	148-150
"	175-180

TABLA V

2
— COOH

3

=0

<u>R₃</u>	<u>Propiedades</u>	
	<u>Forma cristalina</u>	<u>P.f. °C</u>
H	Escamas cristalinas incoloras	280-281
H	Cristales aciculares incoloros	282-284
H	"	225-227
H	"	276-279
H	"	186-187
CH ₃	"	216-18
H	"	137-139
H	"	278-181
CH ₃	"	217-218

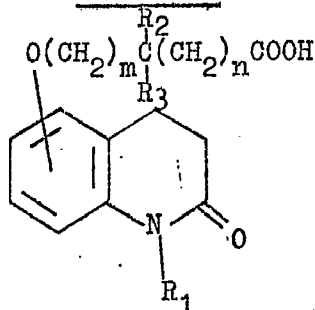
EJEMPLO 38

A 15 g de 5-(6'-ciano)hexiloxi-3,4-dihidrocarboestirilo se añaden 150 ml de agua, 150 ml de dioxano y 25 g de hidróxido sódico y la mezcla resultante se calienta a reflujo con agitación durante 20 horas. Después el líquido reacciona se enfría y se acidula por adición de ácido clorhídrico para depositar cristales. Los cristales depositados se recuperan por filtración, se lavan con agua y después se recrystalizan en metanol para obtener 13 g de 5-(6'-carboxi)hexiloxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cristales aciculares incoloros, p.f. 138-142°C.

EJEMPLOS 39-60

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, se obtienen los compuestos indicados en las Tablas VI y VII.

TABLA VI

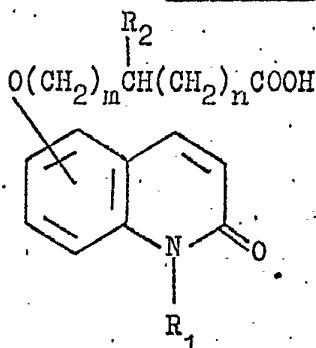


Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂ R ₃ (CH ₂) _m CH(CH ₂) _n	Propiedades	
				Forma cristalina	P.f.(°C)
39	5	H	(CH ₂) ₃	Sólido amorfo incoloro	212-215
40	5	H	(CH ₂) ₄	"	175-177
41	5	H	(CH ₂) ₁₀	Cristales aciculares incoloros	132-133
42	5	H	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂	"	195-198

TABLA VI (continuación)

Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	$\begin{array}{c} R_3 \quad R_2 \\ \diagdown \quad \\ (CH_2)_m C (CH_2)_n \end{array}$		Propiedades	
			Forma cristalina	P.f. (°C)		
43	5	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₂	Sólido amorfo incolore	185-188	
44	5	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃	Cristales aciculares incolores	108-110	
45	6	H	(CH ₂) ₄	Cristales aciculares incolores	185-187	
46	6	H	(CH ₂) ₆	Sólido amorfo incolore	179-181	
47	6	H	(CH ₂) ₁₀	Cristales aciculares incolores	140-143	
48	6	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2CHCH_2 \end{array}$	Sólido amorfo incolore	173-174	
49	6	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2CH_2CH \end{array}$	Cristales aciculares incolores	201-203	
50	6	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \end{array}$	(CH ₂) ₃	"	156-159	
51	6	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₆	"	95-97	
52	7	H	(CH ₂) ₃	"	207-209	
53	7	H	(CH ₂) ₅	"	181-183	
54	8	H	(CH ₂) ₆	"	192-195	

TABLA VII



Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂ (CH ₂) _m CH(CH ₂) _n	Propiedades	
				Forma cristalina	P.f. (°C)
55	5	H	(CH ₂) ₃	Cristales aciculares incoloros	241-243
56	5	H	(CH ₂) ₄	"	196-197
57	5	H	(CH ₂) ₆	"	163-165
58	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃	"	125-126
59	6	H	(CH ₂) ₃	"	257-258
60	6	H	(CH ₂) ₆	"	201-203

EJEMPLO 61.

Se añaden 2,5 g de 5-(1'-carboxi)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo a 50 ml de etanol saturado de cloruro de hidrógeno y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 10 horas. Una vez terminada la reacción, se separa el etanol a presión reducida y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución resultante se lava con una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico y con agua, en este orden. Después se seca la capa clorofórmica con sulfato sódico anhidro y luego se separa el cloroformo por destilación. El residuo se cristaliza en éter de petróleo y después se recrystaliza en cloroformo/éter de petróleo para dar 2,1 g de 5-(1'-etoxi-carbonil)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cristales.

1 les aciculares incoloros, p.f. 108-109°C.

EJEMPLO 62

5 Se añaden 2,3 g de 6-(1'-carboxi)etoxicarboestirilo y 1,5 de ciclohexanol a 50 ml de benceno y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 15 horas utilizando un aparato Dean Stark (mientras se separa del sistema el agua formada). Una vez terminada la reacción, se separa el disolvente por destilación y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución resultante se lava con una solución acuosa al 5 %
10 de bicarbonato sódico y agua, en este orden y la capa clorofórmica se seca con sulfato sódico anhidro. Posteriormente se separa el cloroformo por destilación y el residuo se cristaliza en éter de petróleo y después se recrystaliza en cloroformo/éter de petróleo para dar 2,2 g de 6-(2'-ciclohexiloxi-carbonil)etoxicarboestirilo en forma de cristales aciculares
15 incoloros, p.f. 162-163°C.

EJEMPLO 63

20 Se añaden poco a poco 2,5 g de 7-(1'-carboxi)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo a una solución de 2 g de cloruro de tionilo en 20 ml de alcohol n-amílico, con agitación y mientras se enfría externamente con hielo y la mezcla resultante se agita a dicha temperatura durante 30 minutos. Una vez terminada la reacción, el líquido reaccionante se vierte en 200 ml de acetato de etilo, se lava con una solución de
25 acetato de etilo, una solución acuosa de hidróxido sódico al 5 % y agua, en este orden y después se seca con sulfato sódico anhidro. Posteriormente se separa el acetato de etilo por destilación y el residuo se cristaliza en éter de petróleo y después se recrystaliza en cloroformo/éter de petróleo para dar 2,2 g de 7-(1'-n-amiloxicarbonil)propoxi-3,4-dihidro-
30

1 carboestirilo en forma de cristales aciculares incoloros,
p.f. 78-80°C.

EJEMPLOS 64-129

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 61, se prepara-
ran los compuestos indicados en las Tablas VIII y X.

10

15

20

25

30

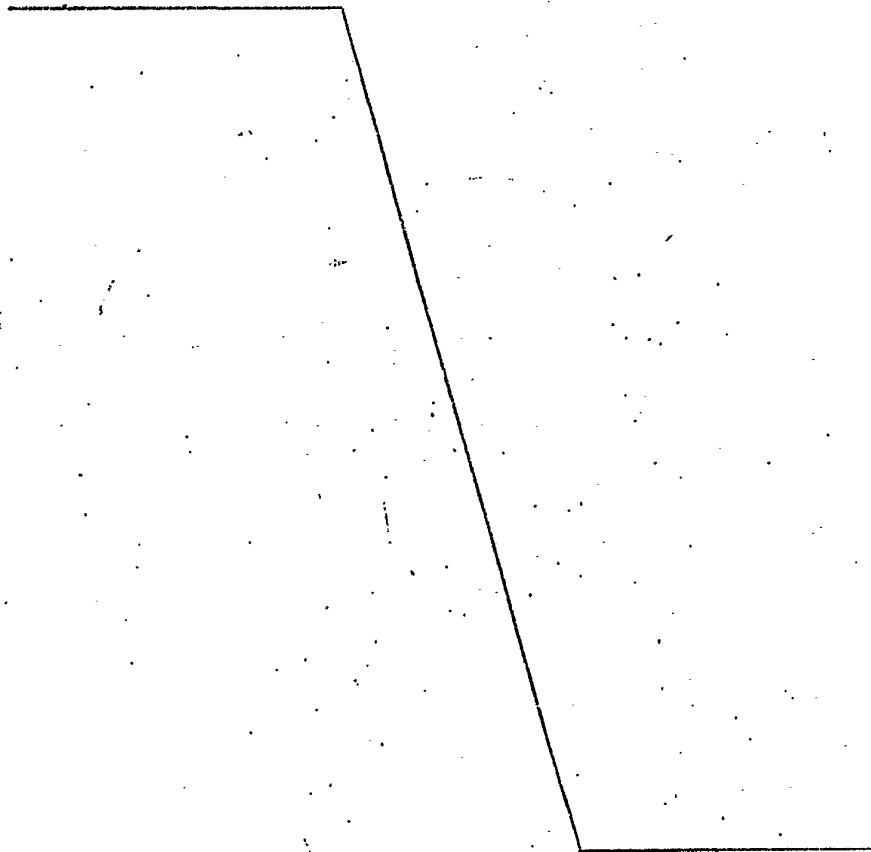
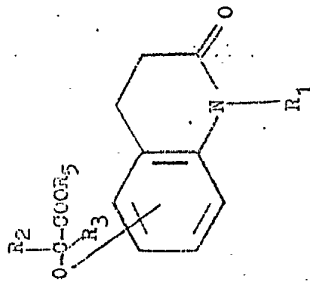








TABLE VIII



Ej. no.	Posición del sustituyente	R					Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Forma cristalina	P. f. (p.e.), °C
64	5	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Cristales aciculares incoloros	179-80
65	5	H	H	H	n-amilo	n-amilo	"	144-145
66	5	H	H	H	CH ₂ - 	CH ₂ - 	"	163-164
67	5	H	H	H			"	162-163
68	5	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	"	137-138
69	5	H	CH ₃	H	n-propilo	n-propilo	"	111-112
70	5	H	CH ₃	H	1-C ₃ H ₇	1-C ₃ H ₇	"	134-135
71	5	H	CH ₃	H	n-butilo	n-butilo	"	103-104
72	5	H	CH ₃	H	n-amilo	n-amilo	"	102-103
73	5	H	H	H	isobutilo	isobutilo	"	107-108
74	5	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	CH ₂ - 	"	132-134

1

5

10

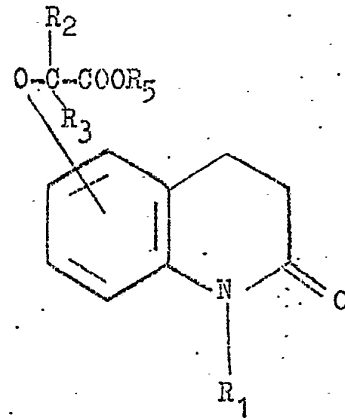
15

20

25

30

TABLA VIII



1
5
10
15
20
25
30

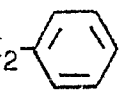


Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Forma
64	5	H	H	H	CH ₃	Crist.
65	5	H	H	H	n-amilo	
66	5	H	H	H	CH ₂ - 	
67	5	H	H	H	 H	
68	5	H	CH ₃	H	CH ₃	
69	5	H	CH ₃	H	n-propilo	
70	5	H	CH ₃	H	1-C ₃ H ₇	
71	5	H	CH ₃	H	n-butilo	
72	5	H	CH ₃	H	n-amilo	
73	5	H	CH ₃	H	isoamilo	
74	5	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	

Tabla VIII



Propiedades

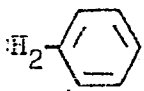

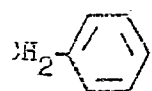



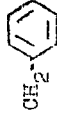
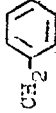
<u>R₅</u>	<u>Forma cristalina</u>	<u>P. f. (p.e.), °C</u>
H ₃	Cristales aciculares incoloros	179-80
-amilo	"	144-145
	"	163-164
	"	162-163
H ₃	"	137-138
n-propilo	"	111-112
n-C ₃ H ₇	"	134-135
n-butilo	"	103-104
n-amilo	"	102-103
isoamilo	"	107-108
	"	132-134

TABLA VIII (continuación)

Ej. nº.	Posición del sustituyente	R					Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
75	5	H	CH ₃	H			Cristales aciculares incoloros	116-117
76	5	H	C ₂ H ₅	H		isopropilo	"	120-121
77	5	H	C ₂ H ₅	H		n-butilo	"	77-78
78	5	H	C ₂ H ₅	H		isoamilo	"	92-93
79	5	H	C ₂ H ₅	H			"	109-110
80	5	H	C ₂ H ₅	H			"	123-124
81	5	CH ₃	CH ₃	H		C ₂ H ₅	"	44-45
82	5		CH ₃	H		C ₂ H ₅	"	75-78
83	5	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H		C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(p.e. 0,5 157-158)
84	5	CH ₃	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	"	(p.e. 0,6 160-162)
85	5		CH ₃	H		n-amilo	"	(p.e. 0,6 211-213)
86	6	H	H	H		CH ₃	Cristales aciculares incoloros	155-156
87	6	H	H	H		n-butilo	"	116-119
88	6	H	H	H		isoamilo	"	77-78

1

5

10

15

20

25

30

TABLA VIII (continuación)









Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	
5	75	5	H	CH ₃	H	
	76	5	H	C ₂ H ₅	H	isopropilo
	77	5	H	C ₂ H ₅	H	n-butilo
10	78	5	H	C ₂ H ₅	H	isoamilo
	79	5	H	C ₂ H ₅	H	CH ₂ - 
15	80	5	H	C ₂ H ₅	H	
	81	5	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅
	82	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	C ₂ H ₅
20	83	5	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H	C ₂ H ₅
	84	5	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
	85	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	n-amilo
25	86	6	H	H	H	CH ₃
	87	6	H	H	H	n-butilo
	88	6	H	H	H	isoamilo
20						

TABLA VIII (continuación)

R ₅	Propiedades	
	Forma cristalina	P.f.(p.e.), °C
	Cristales aciculares incoloros	116-117
propilo	"	120-121
butilo	"	77- 78
amilo	"	92- 93
	"	109-110
	"	123-124
H ₅	"	44-45
H ₅	"	75- 78
H ₅	Aceite incoloro	(p.e. 0,5 157-158)
H ₅	"	(p.e. 0,6 160-162)
amilo	"	(p.e. 0,6 211-213)
	Cristales aciculares incoloros	155-156
butilo	"	118-119
amilo	"	77- 78

MAMBA WII (col. amarillón)

Ej. nº.	Posición del sustituyente	R					Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
89	6	H	H	H			Cristales aciculares. incoloros	151-152
90	6	H	CH ₃	H		CH ₃	"	139-140
91	6	H	CH ₃	H		isopropilo	"	125-126
92	6	H	CH ₃	H		n-butilo	"	102-103
93	6	H	CH ₃	H		n-amilo	"	88-89
94	6	H	CH ₃	H			Plaquitas cristalinas incoloras	95-96
95	6	H	CH ₃	H			Cristales aciculares incoloros	121-122
96	6	H	CH ₃	H			Plaquetas cristalinas incoloras	152-153
97	6	H	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	"	86-87
98	6	H	C ₂ H ₅	H		n-propilo	Cristales aciculares incoloros	100-101
99	6	H	C ₂ H ₅	H		isopropilo	"	112-113
100	6	CH ₃	CH ₃	H		C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(p.e. 0,65 170-172)
101	6	CH ₃	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	"	(p.e. 0,6 150-162)
102	6		CH ₃	H		C ₂ H ₅	"	(p.e. 0,8 185-188)
103	7	H	CH ₃	H		C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	85-86
104	7	H	CH ₃	CH ₃			"	98-99

1

5

10


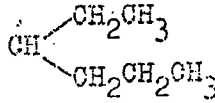


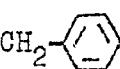

15

20

25

30

TABLA VIII (continuación)

1	Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Forma
5	89	6	H	H	H	CH ₂ - 	Cristalino
	90	6	H	CH ₃	H	CH ₃	
	91	6	H	CH ₃	H	isopropilo	
	92	6	H	CH ₃	H	n-butilo	
10	93	6	H	CH ₃	H	n-amilo	
	94	6	H	CH ₃	H		Flaqueo
15	95	6	H	CH ₃	H		Cristalino
	96	6	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	Flaqueo
	97	6	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	
20	98	6	H	C ₂ H ₅	H	n-propilo	Cristalino
	99	6	H	C ₂ H ₅	H	isopropilo	
	100	6	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	Aceite
	101	6	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	
25	102	6		CH ₃	H	C ₂ H ₅	
	103	7	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	Cristalino
	104	7	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 	
30							

LA VIII (continuación)

		Propiedades	
		Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
		Cristales aciculares incoloros	151-152
		"	139-140
o		"	125-126
		"	102-103
		"	88- 89
I ₃		Flaguitas cristalinas incoloras	95- 96
I ₂ CH ₃		Cristales aciculares incoloros	121-122
		Plaquetas cristalinas incoloras	152-153
		"	86- 87
o		Cristales aciculares incoloros	100-101
lo		"	112-113
		Aceite incoloro	(p.e. 0,65 170-172)
		"	(p.e. 0,6 160-162)
		"	(p.e. 0,8 185-188)
		Cristales aciculares incoloros	85- 86
		"	98-99

TABLA VIII (continuación)



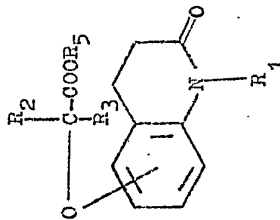
Ej. nú.	Posición del sustituyente	R					Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
105	7	H	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	Plaquetas cristalinas incoloras	83-85
106	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(p.e.) 188-190
107	8	H	CH ₃	H		CH ₃	Plaquetas cristalinas incoloras	103-104
108	8	H	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	71-72
109	8	CH ₂ - 	C ₂ H ₅	H		CH ₂ - 	"	99-101

TABLA IX



Ej. nú.	Posición del sustituyente	R					Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
110	5	H	H	H		CH ₃	Cristales aciculares incoloros	256-258
111	5	H	CH ₃	H		CH ₃	"	195-198
112	5	H	CH ₃	H		n-propilo	"	153-154
113	5	H	CH ₃	H		isopropilo	"	182-183
114	5	H	CH ₃	H		n-amilo	"	151-152

TABLA VIII (continuaci

1



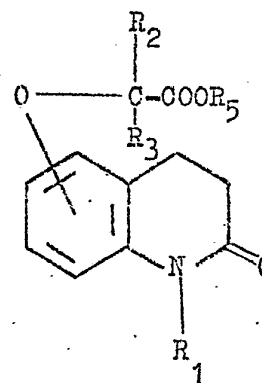
Ej. n ^o .	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅
5					
105	7	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
106	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
107	8	H	CH ₃	H	CH ₃
10					
108	8	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
109	8	CH ₂ - 	C ₂ H ₅	H	CH ₂ - 

TABLA IX

15



20

Ej. n ^o .	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅
25					
110	5	H	H	H	CH ₃
111	5	H	CH ₃	H	CH ₃
112	5	H	CH ₃	H	n-propilo
113	5	H	CH ₃	H	isopropilo
30					
114	5	H	CH ₃	H	n-amilo

III (continuación)

R ₅	Propiedades	
	Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
	Plaquetas cristalinas incolores	83-85
	Aceite incoloro	(p.e.: 168-190)
	Plaquetas cristalinas incolores	103-104
	Cristales aciculares incolores	71-72
	"	99-101



5	Propiedades	
	Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
	Cristales aciculares incolores	256-258
	"	196-198
pilo	"	153-154
opilo	"	182-183
lo	"	151-152

ANEXO IX (continuación)


Ej. nº	Posición del sustituyente	R					Forma cristalina	Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅		P.f. (p.e.), °C	
115	5	H	CH ₃	H			Cristales aciculares incoloros	176-177	
116	5	H	CH ₃	H			"	182-183	
117	5	H	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	"	147-149	
118	5	H	C ₂ H ₅	H		n-butilo	"	144-145	
119	5	CH ₃	CH ₃	H		C ₂ H ₅	"	69-71	
120	5	C ₂ H ₅	CH ₃	H		C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(p.e. 0,8 185-187)	
121	6	H	H	H		CH ₃	Cristales aciculares incoloros	204-206	
122	6	H	CH ₃	H		C ₂ H ₅	"	159-161	
123	6	H	CH ₃	H		n-butilo	"	136-137	
124	6	H	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	"	129-130	
125	6	H	C ₂ H ₅	H		n-propilo	"	120-122	
126	7	H	CH ₃	CH ₃		C ₂ H ₅	"	137-140	
127	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(p.e. 0,4 183-184)	
128	8	H	H	H		C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	119-120	
129	8	H	CH ₃	CH ₃		C ₂ H ₅	"	126-128	

TABLA IX (continua)





Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Forma	
5	115	5	H	CH ₃	H		Cristal
	116	5	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	
10	117	5	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	
	118	5	H	C ₂ H ₅	H	n-butilo	
	119	5	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	
	120	5	C ₂ H ₅	CH ₃	H	C ₂ H ₅	Aceite
	121	6	H	H	H	CH ₃	Cristal
15	122	6	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	
	123	6	H	CH ₃	H	n-butilo	
	124	6	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	
20	125	6	H	C ₂ H ₅	H	n-propilo	
	126	7	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	
	127	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	Aceite
	128	8	H	H	H	C ₂ H ₅	Cristal in
25	129	8	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	
30							

TABLA IX (continuación)

R ₅	Propiedades	
	Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
	Cristales aciculares incolores	176-177
	"	182-183
$\frac{5}{5}$	"	147-149
utilo	"	144-145
$\frac{5}{5}$	"	69- 71
$\frac{5}{5}$	Aceite incoloro	(p.e. 0,8 185-187)
3	Cristales aciculares incolores	204-206
5	"	159-161
utilo	"	136-137
5	"	129-130
ropilo	"	120-122
5	"	137-140
5	Aceite incoloro	(p.e. 0,4 183-184)
5	Cristales aciculares incolores	119-120
5	"	126-128

EJEMPLO 130

1 Se añaden 4,0 g de 5-(4'-carboxi)butoxi-3,4-dihidro-
carboestirilo y 40 mg de ácido p-toluensulfónico a 40 ml de
n-propanol y la mezcla resultante se calienta a reflujo du-
5 rante 10,5 horas. Después de enfriar, se añaden al líquido
reaccionante 50 ml de cloroformo y 50 ml de una solución
acuosa de hidróxido sódico al 5 % y después se somete a sacu-
didas. A continuación se separa la capa orgánica, se lava con
una solución acuosa de hidróxido sódico al 5 % y agua, por
10 este orden y después se seca con sulfato sódico anhidro. Pos-
teriormente se separa el disolvente por destilación y el re-
siduo se recrystaliza en metanol para dar 4,0 g de 5-(4'-pro-
poxicarbonil)butoxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cris-
tales aciculares incoloros, p.f. 94-96°C.

EJEMPLO 131

15 Se añaden 2,7 g de 5-(3'-carboxi)propoxi-N-etil-3,4-di-
hidrocarboestirilo, 20 mg de ácido p-toluensulfónico y 0,9 g
de alcohol n-amílico a 27 ml de benceno purificado y la mez-
cla resultante se calienta a reflujo con agitación durante
20 13,5 horas, empleando un aparato Dean-Stark. Después se sepa-
ra el disolvente por destilación y al residuo se añaden 50 ml
de cloroformo y 50 ml de una solución acuosa de hidróxido só-
dico al 5 % y después se somete a sacudidas. La capa orgánica
se separa y se lava con una solución acuosa de hidróxido sódi-
25 co al 5 % y agua, en este orden. Posteriormente se separa el
disolvente por destilación y el residuo se somete a destila-
ción fraccionada para dar 3,1 g de 5-(3'-amiloxicarbonil)pro-
poxi-N-etil-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de aceite inco-
loro, p.e. 0,5 202-204°C.

1

EJEMPLO 132

5

Se añaden 4,2 g de 6-(6'-carboxi)hexiloxi-3,4-dihidrocarboestirilo, 40 mg de ácido p-toluensulfónico y 1,6 g de alcohol bencílico a 42 ml de benceno purificado y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 15 horas empleando un aparato Dean-Stark. Después de la reacción, el líquido reaccionante se trata de la misma forma que en el Ejemplo 131 y el residuo se recristaliza en metanol para dar 4,8 g de 6-(6'-benciloxicarbonil)hexiloxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cristales aciculares incoloros, p.f. 98-100°C.

10

EJEMPLOS 133-175

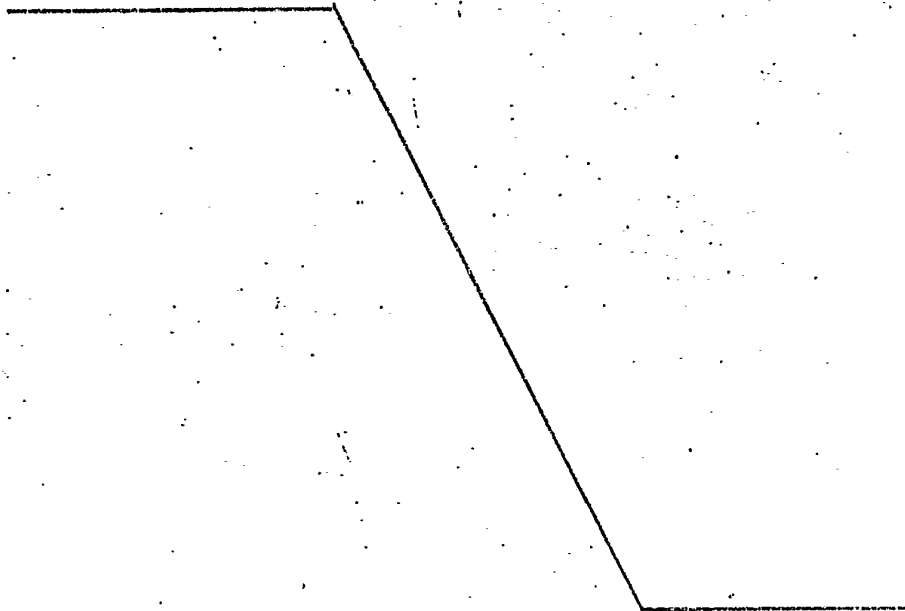
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 130, se obtienen los compuestos indicados en las Tablas X y XI.

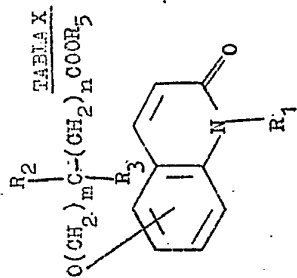
15

20

25

30

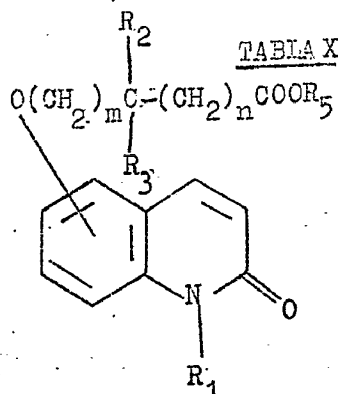




Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂ R ₃ (CH ₂) _m C-(CH ₂) _n	R ₅	Propiedades	
					Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
133	5	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	171-173
134	5	H	(CH ₂) ₄	n-C ₃ H ₇	"	130-131
135	5	H	(CH ₂) ₄	i-C ₅ H ₁₁	"	134-136
136	5	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅	"	138-139
137	5	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅	"	111-112
138	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(191-193/0,55)
139	5	H	CH ₃ CH ₂ CHCH ₂	C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	148-149
140	6	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	"	130-132
141	6	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁	"	96-97
142	6	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅	"	129-130
143	6	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅	"	141-143
144	6	CH ₃	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	"	89-90

1

5



10

<u>Ej. nº</u>	<u>Posición del sustituyente</u>	<u>R₁</u>	<u>(CH₂)_m-C^{R₂}^{R₃}-(CH₂)_n</u>	<u>R₅</u>
133	5	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
134	5	H	(CH ₂) ₄	n-C ₃ H ₇
135	5	H	(CH ₂) ₄	i-C ₅ H ₁₁
136	5	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅
137	5	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅
138	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
139	5	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2 \end{array}$	C ₂ H ₅
140	6	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
141	6	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁
142	6	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅
143	6	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅
144	6	CH ₃	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅

25

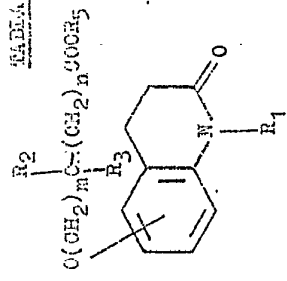
50

BIAX
TOOR₅

=0

$i_2)_n$	R_5	Propiedades	
		Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
	C_2H_5	Cristales aciculares incoloros	171-173
	n- C_3H_7	"	130-131
	i- C_5H_{11}	"	134-136
	C_2H_5	"	138-139
	$CH_2C_6H_5$	"	111-112
	C_2H_5	Aceite incoloro	(191-193/0,55)
	C_2H_5	Cristales aciculares incoloros	148-149
	C_2H_5	"	130-132
	n- C_5H_{11}	"	96- 97
	C_2H_5	"	129-130
	$CH_2C_6H_5$	"	141-143
	C_2H_5	"	89- 90

MADIA 122



Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂ R ₃ (CH ₂) _m -C-(CH ₂) _n	R ₅	Propiedades	
					Forma cristalina	P.f. (p.e.); °C
145	5	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	114-116
146	5	H	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇	"	128-130
147	5	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁	"	112-114
148	5	H	(CH ₂) ₃		"	122-124
149	5	H	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	"	118-120
150	5	H	(CH ₂) ₄	i-C ₅ H ₁₁	"	96-98
151	5	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅	"	98-100
152	5	H	(CH ₂) ₆	n-C ₄ H ₉	"	79-81
153	5	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅	"	84-86
154	5	H	(CH ₂) ₁₀	C ₂ H ₅	"	97-99
155	5	H		C ₂ H ₅	"	95-97
156	5	H		n-C ₄ H ₉	"	84-85
157	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	Acetate incoloro	(189-191/0,9)

1

5

10

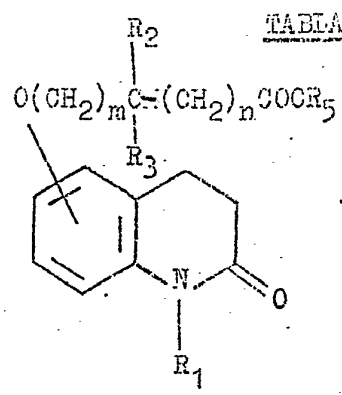
15

20

25

30

TABLE XI




Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	$\begin{matrix} R_2 & R_3 \\ \diagdown & / \\ (CH_2)_m & C & (CH_2)_n \end{matrix}$	R ₅
145	5	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
146	5	H	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇
147	5	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁
148	5	H	(CH ₂) ₃	
149	5	H	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅
150	5	H	(CH ₂) ₄	i-C ₅ H ₁₁
151	5	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅
152	5	H	(CH ₂) ₆	n-C ₄ H ₉
153	5	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅
154	5	H	(CH ₂) ₁₀	C ₂ H ₅
155	5	H	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_2-CH-CH_2 \end{matrix}$	C ₂ H ₅
156	5	H	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_2-CH-CH_2 \end{matrix}$	n-C ₄ H ₉
157	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅

TABLA XX

COOR_5

=O



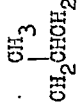
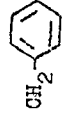
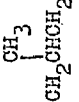
$\text{H}_2)_n$	R_5	Propiedades	
		Forma cristalina	P.f.(p.e.), °C
	C_2H_5	Cristales aciculares incoloros	114-116
	i- C_3H_7	"	128-130
	n- C_5H_{11}	"	112-114
		"	122-124
	C_2H_5	"	118-120
	i- C_5H_{11}	"	96- 98
	C_2H_5	"	98-100
	n- C_4H_9	"	79- 81
	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	"	84- 86
	C_2H_5	"	97- 99
	C_2H_5	"	95- 97
	n- C_4H_9	"	84- 85
	C_2H_5	Aceite incoloro	(189-191/0,9)

TABLE XI (continued)

Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₅	Propiedades	
					Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
158	5	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇	Aceite incoloro	(185-187/0,8)
159	5		(CH ₂) ₆	n-C ₄ H ₉	Cristales aciculares incoloros	46-48
160	6	H	(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	"	136-137
161	6	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	"	113-115
162	6	H	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇	"	104-105
163	6	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁	"	75-77
164	6	H	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	"	115-118
165	6	H	(CH ₂) ₄	n-C ₅ H ₁₁	"	72-74
166	6	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅	"	103-105
167	6	H	(CH ₂) ₁₀	C ₂ H ₅	"	99-102
168	6	H		C ₂ H ₅	"	59-61
169	6	H		C ₂ H ₅	"	63-64
170	6	H		C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(206-208/0,6)
171	6	CH ₃	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	"	(197-199/0,7)
172	7	H	(CH ₂) ₅	C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	71-72
173	7	H	(CH ₂) ₅	n-C ₄ H ₉	"	82-84
174	8	H	(CH ₂) ₂	n-C ₃ H ₇	Macromas cristalinas incoloras	86-87
175	8	H	(CH ₂) ₆	n-C ₃ H ₇	Aceite incoloro	(213-214/0,6)

1

5

10

15

20

25

30

TABLA XI (continúa)

1

5



10

15


20

25

30

Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂ (CH ₂) _m CH(CH ₂) _n	R ₅
158	5	CH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇
159	5	CH ₂ - 	(CH ₂) ₆	n-C ₄ H ₉
160	6	H	(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅
161	6	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
162	6	H	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇
163	6	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁
164	6	H	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅
165	6	H	(CH ₂) ₄	n-C ₅ H ₁₁
166	6	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅
167	6	H	(CH ₂) ₁₀	C ₂ H ₅
168	6	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2 \end{array}$	C ₂ H ₅
169	6	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2 \end{array}$	CH ₂ - 
170	6	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2 \end{array}$	C ₂ H ₅
171	6	CH ₃	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
172	7	H	(CH ₂) ₅	C ₂ H ₅
173	7	H	(CH ₂) ₅	n-C ₄ H ₉
174	8	H	(CH ₂) ₂	n-C ₃ H ₇
175	8	H	(CH ₂) ₆	n-C ₃ H ₇

BLA XI (continuación)

$2)_n$	R_5	Propiedades	
		Forma cristalina	P.f.(p.e.), °C
	i-C ₃ H ₇	Aceite incoloro	(185-187/0,8)
	n-C ₄ H ₉	Cristales acicula- res incoloros	46- 48
	C ₂ H ₅	"	136-137
	C ₂ H ₅	"	113-115
	i-C ₃ H ₇	"	104-105
	n-C ₅ H ₁₁	"	75- 77
	C ₂ H ₅	"	115-118
	p-C ₅ H ₁₁	"	72- 74
	C ₂ H ₅	"	103-105
	C ₂ H ₅	"	99-102
	C ₂ H ₅	"	59- 61
	CH ₂ - 	"	63- 64
	C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(206-208/0,6)
	C ₂ H ₅	"	(197-199/0,7)
	C ₂ H ₅	Cristales acicula- res incoloros	71- 72
	n-C ₄ H ₉	"	82- 84
	n-C ₃ H ₇	Escamas cristali- nas incoloras	86- 87
	n-C ₃ H ₇	Aceite incoloro	(213-214/0,6)

EJEMPLO 176

1
5
10
A 2,5 g de 5-etoxicarbonilmetoxi-3,4-dihidrocarboestirilo se añaden 8 ml de agua amoniacaal y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante hora y media para depositar cristales. Los cristales depositados se recuperan por filtración y después se recristalizan en metanol para dar 1,5 g de una sustancia en forma de cristales aciculares incoloros, p.f. 293-197°C. Los espectros RMN e IR y el análisis elemental confirman que la sustancia es 5-carbamoilmetoxi-3,4-dihidrocarboestirilo.

EJEMPLO 177

15
20
A 2 g de 5-etoxicarbonilmetoxi-3,4-dihidrocarboestirilo se añaden 6,8 ml de isopropilamina y 10 ml de agua y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas para depositar cristales. Los cristales depositados se recuperan por filtración y después se recristalizan en metanol para obtener 0,5 g de una sustancia en forma de cristales aciculares incoloros, p.f. 208,5-209,5°C. Según los espectros RMN e IR y el análisis elemental, se confirma que dicha sustancia es 5-(N-isopropilcarbamoil)metoxi-3,4-dihidrocarboestirilo.

EJEMPLO 178

25
30
A 2 g de 5-etoxicarbonilmetoxi-3,4-dihidrocarboestirilo se añaden 10 ml de piperidina y 10 ml de agua y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después el líquido reaccionante se concentra a sequedad y el concentrado se disuelve en cloroformo. La solución resultante se lava con agua y después se seca con sulfato sódico anhidro y se separa el cloroformo por destilación. El residuo se recristaliza en ligroína/etanol para dar 0,3 g de una sus

1 tancia en forma de cristales aciculares incoloros, p.f.
179-180,5°C. Por los espectros RMN e IR y el análisis ele-
5 mental se confirma que la sustancia es 5-(1'-piperidinocarbo-
nil)metoxi-3,4-dihidrocarboestirilo.

5 EJEMPLO 179

A 2 g de 5-etoxicarbonilmetoxi-3,4-dihidrocarboestirilo
se añaden 6,9 ml de morfolina y 10 ml de agua y la mezcla
resultante se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas
para depositar cristales. Los cristales depositados se recu-
peran por filtración y después se recrystalizan en etanol
10 para obtener 0,3 g de una sustancia en forma de cristales
aciculares incoloros, p.f. 217-218,5°C. Por los espectros
RMN e IR y el análisis elemental se confirma que la sustan-
cia es 5-(1'-morfolinocarbonil)metoxi-3,4-dihidrocarboesti-
15 rilo.

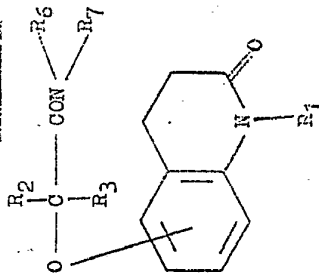
EJEMPLO 180

A 2 g de 5-etoxicarbonilmetoxi-3,4-dihidrocarboestirilo
se añaden 8,7 ml de bencilamina y 13 ml de agua y la mezcla
resultante se agita a la temperatura ambiente para depositar
20 cristales. Los cristales depositados se recuperan por filtra-
ción y después se recrystalizan en etanol para dar 1,9 g de
una sustancia en forma de cristales aciculares incoloros,
p.f. 242-243°C. Por los espectros RMN e IR y el análisis ele-
25 mental se confirma que la sustancia es 5-(N-bencilcarbamoil)-
metoxi-3,4-dihidrocarboestirilo.

EJEMPLOS 181-187

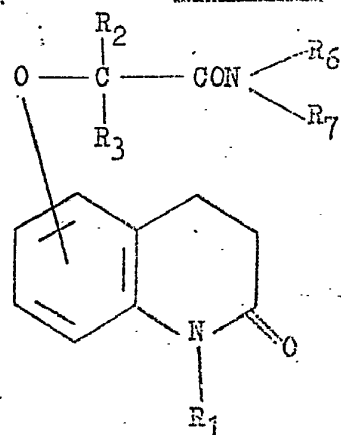
De acuerdo con el Ejemplo 176 se obtienen compuestos co-
mo los indicados en la Tabla XII.

TABLA XXI



Ej. nº.	Posición del sustituyente	Propiedades								
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	R ₇	Forma cristalina	P.f. (°C)		
181	6	H	H	H	H	H	H	H	Cristales aciculares incoloros	244-246,5
182	7	H	H	H	H	H	H	H	"	218-219
183	8	H	H	H	H	H	H	H	"	244-245,5
184	5	CH ₃	H	H	H	H	H	H	"	246-247,5
185	5	H	CH ₃	H	H	H	H	H	Sólido amorfo incoloro	268-269
186	5	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	Cristales prismáticos incoloros	216-222,5
187	5	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cristales aciculares incoloros	184-186

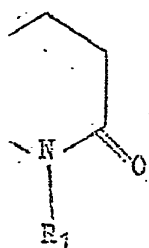
TABLA XII



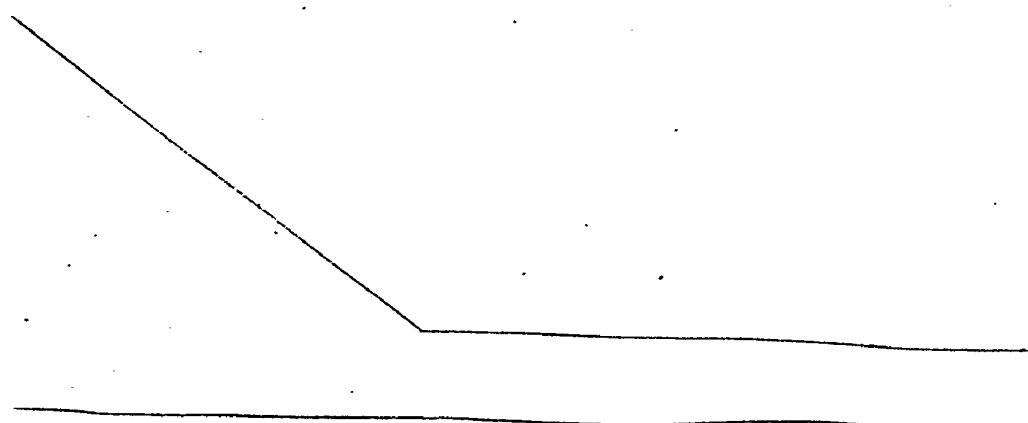
1
5
10
15
20
25
30

Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	R ₇
181	6	H	H	H	H	H
182	7	H	H	H	H	H
183	8	H	H	H	H	H
184	5	CH ₃	H	H	H	H
185	5	H	CH ₃	H	H	H
186	5	H	CH ₃	CH ₃	H	H
187	5	H	H	H	CH ₃	CH ₃

TABLA XII



R ₇	Propiedades	
	Forma cristalina	P.f. (°C)
H	Cristales aciculares incolores	244-246,5
H	"	218-219
H	"	244-245,5
H	"	246-247,5
H	Sólido amorfo incoloro	268-269
H	Cristales prismáticos incolores	216-222,5
CH ₃	Cristales aciculares incolores	184-186



EJEMPLO 188

A 2,6 g de N-etil-5-(3'-etoxicarbonil)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo se añaden 10,5 ml de bencilamina y 10 ml de agua y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas para depositar cristales. Los cristales depositados se recuperan por filtración y después se recrystalizan en etanol para obtener 1,9 g de N-etil-5-(3'-bencilcarbamoil)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de sólido amorfo incoloro, p.f. 131-134°C.

EJEMPLO 189

A 2,6 g de 8-(4'-etoxicarbonil)butoxicarboestirilo se añaden 8 ml de amoniaco acuoso y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante hora y media para depositar cristales. Los cristales depositados se recuperan por filtración y después se recrystalizan en metanol para dar 2,1 g de 8-(4'-carbamoil)butoxicarboestirilo en forma de cristales aciculares incoloros, p.f. 178-180°C.

De acuerdo con el Ejemplo 188 se obtienen los siguientes compuestos:

EJEMPLO 190

6-(3'-(N-n-propilcarbamoil)-2'-metilpropoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo, sólido amorfo incoloro, p.f. 149-150°C.

EJEMPLO 191

5-(3'-Carbamoil)propoxicarboestirilo, cristales aciculares incoloros, p.f. 252-255°C.

EJEMPLO 192

Se inyectan 5 g de cloruro de hidrógeno anhidro, durante un periodo de unas 4 horas, en una solución constituida por 6 g de etanol anhidro, 300 ml de éter anhidro y 25 g de 5-(4'-ciano)butoxi-3,4-dihidrocarboestirilo, con agitación

1 y manteniendo la temperatura entre -10 y -5°C mediante re-
frigeración externa con una mezcla de hielo y metanol. Esta
solución se agita a dicha temperatura durante 20 horas y des-
pués se vierte sobre 50 ml de ácido clorhídrico al 20 % mien-
5 tras se mantiene una temperatura de $30-40^{\circ}\text{C}$. Después de agitar
a $30-40^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos, se extrae la solución con ace-
tato de etilo y la capa de acetato de etilo se lava con agua,
con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua,
por este orden y después se seca con sulfato sódico anhidro.
10 Posteriormente se separa el disolvente y el residuo se recrís-
taliza en metanol para obtener 12 g de 5-(4'-etoxicarbonil)buti-
roxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cristales acicula-
res incoloros, p.f. $118-120^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 193

15 Se inyectan 5 g de cloruro de hidrógeno anhidro, a lo
largo de un periodo de unas 5 horas, en una solución formada
por 7 g de etanol anhidro, 300 ml de éter anhidro y 26 g de
N-etil-5-(3'-ciano)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo, agitando
y manteniendo la temperatura entre -10 y -5°C mediante refri-
20 geración externa con una mezcla de hielo y metanol. Esta solu-
ción se agita a dicha temperatura durante 15 horas y después
se vierte en 50 ml de ácido clorhídrico al 20 % mientras se
mantiene la temperatura a $30-40^{\circ}\text{C}$. Después de agitar a dicha
temperatura durante 10 minutos, la solución se extrae con ace-
25 tato de etilo y la capa de acetato de etilo se lava con agua,
con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua,
por este orden y después se seca con sulfato sódico anhidro.
Posteriormente se separa el disolvente y el residuo se some-
te a destilación a presión reducida para obtener 15 g de N-
30 etil-5-(3'-etoxicarbonil)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo en

1 forma de líquido incoloro, p.e. 0,9 189-191°C.

EJEMPLOS 194-259

5 Siguiendo el método del Ejemplo 193, se obtienen los compuestos indicados en las Tablas XIII y XIV.

5

10

15

20

25

30

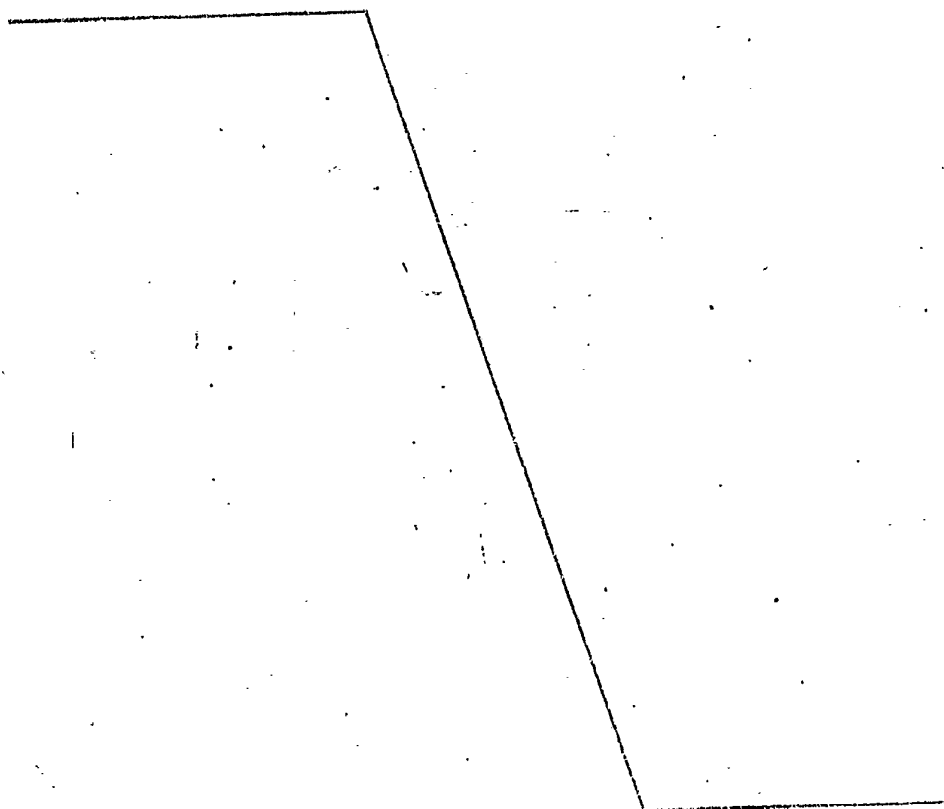
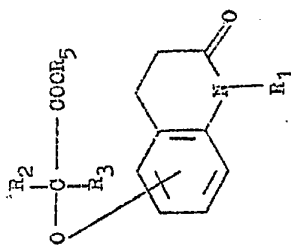


TABLA XIII





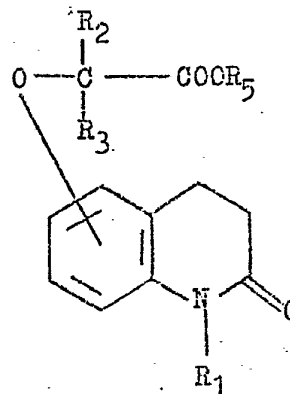
Ej. n°.	Posición del sustituyente	R					Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Forma cristalina	P.e. (P.f.), °C
194	5	H	H	H	H	C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	146-148
195	5	H	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	"	114-118
196	5	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	"	121,5-122,5
197	5	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅	"	64,5-66,5
198	6	H	H	H	H	C ₂ H ₅	"	129-132,5
199	6	H	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	"	111-113
200	6	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	"	72-73,5
201	7	H	H	H	H	C ₂ H ₅	"	106-107
202	7	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	"	114-115,5
203	8	H	H	H	H	C ₂ H ₅	"	92,5-94
204	8	H	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	"	94-99
205	8	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	"	125-126,5
206	5	H	H	H	H	CH ₃	"	179-180
207	5	H	H	H	H	n-C ₅ H ₁₁	"	144-145
208	5	H	H	H	H	CH ₂ - 	"	163-164
209	5	H	H	H	H		"	162-163

TABLA XIII





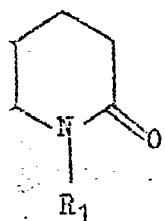
Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Forma
194	5	H	H	H	C ₂ H ₅	Cristal
195	5	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	
196	5	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	
197	5	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	
198	6	H	H	H	C ₂ H ₅	
199	6	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	
200	6	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	
201	7	H	H	H	C ₂ H ₅	
202	7	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	
203	8	H	H	H	C ₂ H ₅	
204	8	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	
205	8	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	
206	5	H	H	H	CH ₃	
207	5	H	H	H	n-C ₅ H ₁₁	
208	5	H	H	H	CH ₂ - 	
209	5	H	H	H		

TABLA XIII

-COOR₅



Propiedades

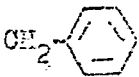



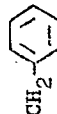

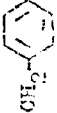
R ₅	Forma cristalina	P.e. (P.f.), °C
C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	146-148
C ₂ H ₅	"	114-118
C ₂ H ₅	"	121,5-122,5
C ₂ H ₅	"	64,5- 66,5
C ₂ H ₅	"	129-132,5
C ₂ H ₅	"	111-113
C ₂ H ₅	"	72-73,5
C ₂ H ₅	"	106-107
C ₂ H ₅	"	114-115,5
C ₂ H ₅	"	92,5- 94
C ₂ H ₅	"	94- 99
C ₂ H ₅	"	125-126,5
CH ₃	"	179-180
n-C ₅ H ₁₁	"	144-145
	"	163-164
	"	162-163

Tabla XIII (continuación)

Ej. ni.	Posición del sustituyente	R					Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Forma cristalina	P.e. (P.f.), °C	
210	5	H	CH ₃	H	CH ₃		Cristales aciculares incoloros	137-138
211	5	H	H	H	n-C ₃ H ₇		" "	111-112
212	5	H	H	H	i-C ₃ H ₇		" "	134-135
213	5	H	H	H	n-C ₄ H ₉		" "	103-104
214	5	H	H	H	n-C ₅ H ₁₁		" "	102-103
215	5	H	H	H	i-C ₅ H ₁₁		" "	107-108
216	5	H	H	H			" "	132-134
217	5	H	H	H			" "	116-117
218	5	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅		" "	108-109
219	5	H	C ₂ H ₅	H	i-C ₃ H ₇		" "	120-121
220	5	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₄ H ₉		" "	77- 78
221	5	H	C ₂ H ₅	H	i-C ₅ H ₁₁		" "	92- 93
222	5	H	C ₂ H ₅	H			" "	109-110
223	5	H	C ₂ H ₅	H			" "	123-124
224	5	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅		" "	44- 45
225	5		CH ₃	H	C ₂ H ₅		" "	75- 78
226	5	CH ₂ -CH-CH ₂	CH ₃	H	C ₂ H ₅		aceite incoloro	(P.e. 0,5 157-158)
227	5	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅		" "	(P.e. 0,6 160-162)

1

5

10





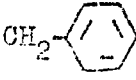
15

20

25

30

TABLA XIII (continuaci

Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	
5	210	5	H	CH ₃	H	CH ₃
	211	5	H	H	H	n-C ₃ H ₇
	212	5	H	H	H	i-C ₃ H ₇
	213	5	H	H	H	n-C ₄ H ₉
	214	5	H	H	H	n-C ₅ H ₁₁
10	215	5	H	H	H	i-C ₅ H ₁₁
	216	5	H	H	H	C ₂ - 
15	217	5	H	H	H	
	218	5	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
	219	5	H	C ₂ H ₅	H	i-C ₃ H ₇
	220	5	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₄ H ₉
20	221	5	H	C ₂ H ₅	H	i-C ₅ H ₁₁
	222	5	H	C ₂ H ₅	H	CH ₂ - 
	223	5	H	C ₂ H ₅	H	
25	224	5	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅
	225	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	C ₂ H ₅
	226	5	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H	C ₂ H ₅
30	227	5	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅

TA XIII (continuación)

Propiedades

Forma cristalina P.e. (P.f.), °C

Cristales aciculares
incolores 137-138

7 " 111-112

7 " 134-135

9 " 103-104

11 " 102-103

11 " 107-108

7 " 132-134

" 116-117

" 108-109

" 120-121

" 77- 78

1 " 92- 93

7 " 109-110

" 123-124

" 44- 45

" 75- 78

Aceite incoloro (P.e. 0,5 157-158)

" (P.e. 0,6 160-162)

ANILINA (continuación)

Ej. nº.	Posición del sustituyente	R					Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Forma cristalina	P.e. (P.f.), °C	
228	5		CH ₃	H	H	n-C ₅ H ₁₁	Aceite	(P.e. 0,6 211-213)
229	6	H	H	H	CH ₃	CH ₃	Cristales aciculares incoloros	155-156
230	6	H	H	H	H	n-C ₄ H ₉	"	118-119
231	6	H	H	H	H	i-C ₅ H ₁₁	"	77- 78
232	6	H	H	H	H		"	151-152
233	6	H	CH ₃	H	H	CH ₃	"	139-140
234	6	H	CH ₃	H	H	i-C ₃ H ₇	"	125-126
235	6	H	CH ₃	H	H	n-C ₄ H ₉	"	102-103
236	6	H	CH ₃	H	H	n-C ₅ H ₁₁	"	88- 89
237	6	H	CH ₃	H	H		Plaquetas cristalinas incoloras	95- 96
238	6	H	CH ₃	H	H		Cristales aciculares incoloros	121-122
239	6	H	CH ₃	H	H		Plaquetas cristalinas incoloras	152-153
240	6	H	C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	"	86- 87
241	6	H	C ₂ H ₅	H	H	n-C ₃ H ₇	Cristales aciculares incoloros	100-101
242	6	H	C ₂ H ₅	H	H	i-C ₃ H ₇	"	112-113
243	6	CH ₃	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(P.e. 0,65 170-172)
244	6	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	"	(P.e. 0,6 160-162)

1

5

10

15

20

25

50

TABLE XIII (contin)





Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	
5	228	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁
	229	6	H	H	H	CH ₃
	230	6	H	H	H	n-C ₄ H ₉
10	231	6	H	H	H	i-C ₅ H ₁₁
	232	6	H	H	H	CH ₂ - 
	233	6	H	CH ₃	H	CH ₃
	234	6	H	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇
15	235	6	H	CH ₃	H	n-C ₄ H ₉
	236	6	H	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁
	237	6	H	CH ₃	H	CH $\begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \end{cases}$
20	238	6	H	CH ₃	H	
	239	6	H	CH ₃	H	CH ₂ - 
25	240	6	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
	241	6	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇
	242	6	H	C ₂ H ₅	H	i-C ₃ H ₇
	243	6	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅
30	244	6	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅

TABLE XIII (continuación)




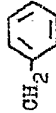
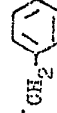

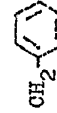
R ₅	Propiedades	
	Forma cristalina	P.e. (P.f.), °C
n-C ₅ H ₁₁	Aceite	(P.e. _{0,6} 211-213)
CH ₃	Cristales aciculares incolores	155-156
n-C ₄ H ₉	"	118-119
i-C ₅ H ₁₁	"	77- 78
CH ₂ - 	"	151-152
CH ₃	"	139-140
i-C ₃ H ₇	"	125-126
n-C ₄ H ₉	"	102-103
n-C ₅ H ₁₁	"	88- 89
CH $\begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{cases}$	Plaquetas cristalinas incolores	95- 96
	Cristales aciculares incolores	121-122
CH ₂ - 	Plaquetas cristalinas incolores	152-153
C ₂ H ₅	"	86- 87
n-C ₃ H ₇	Cristales aciculares incolores	100-101
i-C ₃ H ₇	"	112-113
C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(P.e. _{0,65} 170-172)
C ₂ H ₅	"	(P.e. _{0,6} 160-162)

Tabla XIII (continuación)

Ej. no.	Posición del sustituyente	R					Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Forma cristalina	P.e. (P.f.), °C	
245	6		CH ₃	H	C ₂ H ₅	Aceite incoloro (P.e. 1,8 185-188)		
246	7	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	85-86	
247	7	H	CH ₃	CH ₃		"	98-99	
248	7	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	83-85	
249	7	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₅ H ₁₁	"	78-80	
250	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	Aceite incoloro (P.e. 2,0 188-190)		
251	8	H	CH ₃	H	CH ₃	Cristales aciculares incoloros	103-104	
252	8	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	"	71-72	
253	8		C ₂ H ₅	H		"	99-101	

1

5

10

15

20

25

30

TABLA XIII (continua)







Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	
5	245	6	CH ₂ - 	CH ₃	H	C ₂ H ₅
	246	7	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅
10	247	7	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 
	248	7	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
	249	7	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₅ H ₁₁
	250	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
	251	8	H	CH ₃	H	CH ₃
15	252	8	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
	253	8	CH ₂ - 	C ₂ H ₅	H	CH ₂ - 
20						
25						
30						

TABLA XIII (continuación)

<u>R₅</u>	<u>Propiedades</u>	
	<u>Forma cristalina</u>	<u>P.e.(P.f.), °C</u>
C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(P.e. 1,8 185-188)
C ₂ H ₅	Cristales acicu- lares incoloros	85-86
CH ₂ 	"	98-99
C ₂ H ₅	"	83-85
n-C ₅ H ₁₁	"	78-80
C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(P.e. 2,0 188-190)
CH ₃	Cristales acicu- lares incoloros	103-104
C ₂ H ₅	"	71-72
CH ₂ 	"	99-101

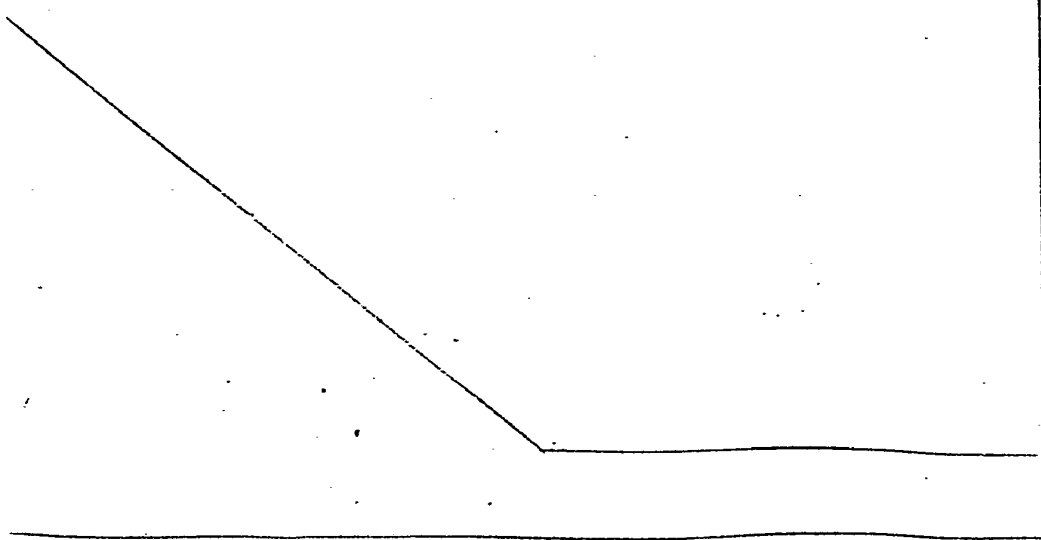
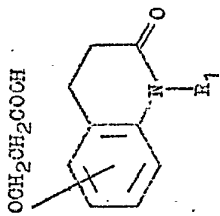


TABLA XIV



Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	Propiedades	
			Forma cristalina	P.f. °C
254	5	H	Cristales aciculares incoloros	221-224
255	5	CH ₂ CH ₂ COOH	"	222,5-224
256	6	H	"	188-190,5
257	6	CH ₂ CH ₂ COOH	"	167-169
258	7	H	"	161-164,5
259	7	CH ₂ CH ₂ COOH	"	157-159

1

5

10

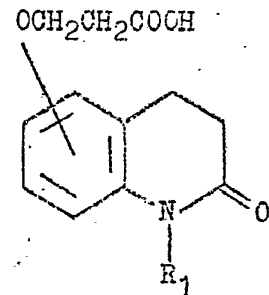
15

20

25

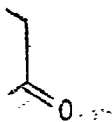
30

TABLA XIV

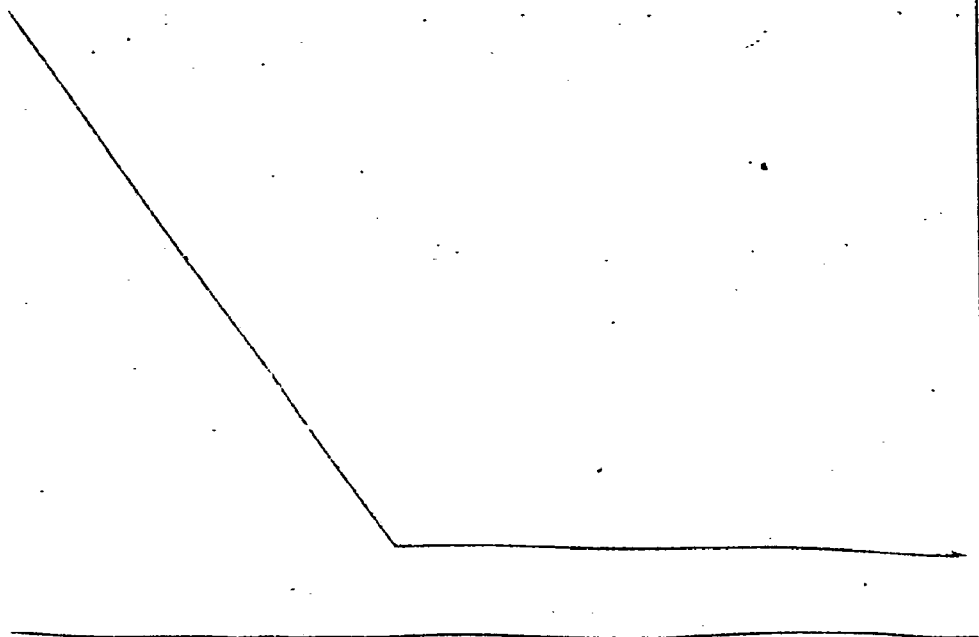


1
5
10
15
20
25
30

<u>Ej. nº</u>	<u>Posición del sustituyente</u>	<u>R₁</u>	<u>Forma cris</u>
254	5	H	Cristales incolor
255	5	CH ₂ CH ₂ COOH	"
256	6	H	"
257	6	CH ₂ CH ₂ COOH	"
258	7	H	"
259	7	CH ₂ CH ₂ COOH	"

TA XIV

Propiedades	
<u>Forma cristalina</u>	<u>P.f. °C</u>
Cristales aciculares incoloros	221-224
"	222,5-224
"	188-190,5
"	167-169
"	161-164,5
"	157-159



EJEMPLO 260

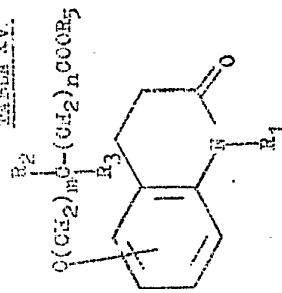
Se inyectan 5 g de cloruro de hidrógeno anhidro a lo largo de un periodo de unas 5 horas en una solución constituida por 11 g de alcohol amílico anhidro, 300 ml de éter anhidro y 23 g de 6-(3'-ciano)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo, agitando y manteniendo la temperatura entre -10 y -5°C mediante refrigeración externa con una mezcla de hielo y metanol. Esta solución se continúa agitando a dicha temperatura durante 15 horas y después se vierte en 50 ml de ácido clorhídrico al 20 % mientras se mantiene la temperatura a $30-40^{\circ}\text{C}$. Después de agitar a dicha temperatura durante 15 minutos, se extrae la solución con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con agua, con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua, en este orden y después se seca con sulfato sódico anhidro. Posteriormente se separa el disolvente a presión reducida y el residuo se recristaliza en etanol para dar 14 g de 6-(3'-amiloxicarbonil)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cristales aciculares incoloros, p.f. $75-77^{\circ}\text{C}$.


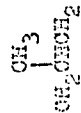
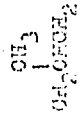
EJEMPLOS 261-303

Siguiendo el método del Ejemplo 192, se obtienen los compuestos indicados en las Tablas XV y XVI.



TABLA XV.



Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂ (CH ₂) _m	R ₃ (CH ₂) _n	R ₅	Propiedades	
						Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
261	5	H	(CH ₂) ₃		C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	114-116
262	5	H	(CH ₂) ₃		i-C ₃ H ₇	"	128-130
263	5	H	(CH ₂) ₃		n-C ₅ H ₁₁	"	112-114
264	5	H	(CH ₂) ₃			"	122-124
265	5	H	(CH ₂) ₄		n-C ₃ H ₇	"	94-96
266	5	H	(CH ₂) ₄		i-C ₅ H ₁₁	"	96-98
267	5	H	(CH ₂) ₆		C ₂ H ₅	"	98-100
268	5	H	(CH ₂) ₆		n-C ₄ H ₉	"	79-81
269	5	H	(CH ₂) ₆		CH ₂ C ₆ H ₅	"	84-86
270	5	H	(CH ₂) ₁₀		C ₂ H ₅	"	97-99
271	5	H			C ₂ H ₅	"	95-97
272	5	H			n-C ₄ H ₉	"	84-85

1

5

10

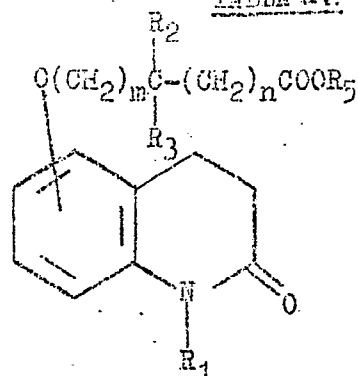
15


20

25

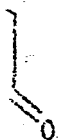
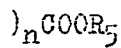
29

TABLA XV.



Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	$\begin{array}{c} R_2 \\ \\ (CH_2)_m - C - (CH_2)_n \\ \\ R_3 \end{array}$	R ₅
261	5	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
262	5	H	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇
263	5	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁
264	5	H	(CH ₂) ₃	
265	5	H	(CH ₂) ₄	n-C ₃ H ₇
266	5	H	(CH ₂) ₄	i-C ₅ H ₁₁
267	5	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅
268	5	H	(CH ₂) ₆	n-C ₄ H ₉
269	5	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅
270	5	H	(CH ₂) ₁₀	C ₂ H ₅
271	5	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2 - CH - CH_2 \end{array}$	C ₂ H ₅
272	5	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2 - CH - CH_2 \end{array}$	n-C ₄ H ₉

BLA XV.



Propiedades



R_5	Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
C_2H_5	Cristales aciculares incolores	114-116
i- C_3H_7	"	128-130
n- C_5H_{11}	"	112-114
	"	122-124
n- C_3H_7	"	94- 96
i- C_5H_{11}	"	96- 98
C_2H_5	"	98-100
n- C_4H_9	"	79- 81
$CH_2C_6H_5$	"	84- 86
C_2H_5	"	97- 99
C_2H_5	"	95- 97
n- C_4H_9	"	84- 85

Tabla IV (continuación)

Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂ (CH ₂) _m (CH ₂) _n	R ₃	R ₅	Propiedades	
						Forma cristalina	F.f. (p.e.), °C
273	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃		n-C ₅ H ₁₁	Aceite incoloro	(202-204/0,5)
274	5	C ₂ OH=CH ₂	(CH ₂) ₃		i-C ₃ H ₇	"	(185-187/0,8)
275	5	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₆		n-C ₄ H ₉	Cristales aciculares incoloros	46-48
276	6	H	(CH ₂) ₂		C ₂ H ₅	"	136-137
277	6	H	(CH ₂) ₂		C ₂ H ₅	"	113-115
278	6	H	(CH ₂) ₂		i-C ₃ H ₇	"	104-105
279	6	H	(CH ₂) ₃		C ₂ H ₅	"	115-118
280	6	H	(CH ₂) ₃		n-C ₅ H ₁₁	"	72-74
281	6	H	(CH ₂) ₆		C ₂ H ₅	"	103-105
282	6	H	(CH ₂) ₆		CH ₂ C ₆ H ₅	"	98-100
283	6	H	(CH ₂) ₁₀		C ₂ H ₅	"	99-102
284	6	H	CH ₃ CH ₂ CHCH ₂		C ₂ H ₅	"	59-61
285	6	H	CH ₃ CH ₂ CHCH ₂		CH ₂	"	63-64
286	6	H	CH ₂ CH ₂ OH		C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(206-208/0,6)
287	6	CH ₃	(CH ₂) ₃		C ₂ H ₅	"	(197-199/0,7)
288	7	H	(CH ₂) ₅		C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	71-72
289	7	H	(CH ₂) ₅		n-C ₄ H ₉	"	82-84
290	8	H	(CH ₂) ₂		n-C ₃ H ₇	Cristales aciculares incoloros	86-87
291	5	H	(CH ₂) ₆		C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(213-214/0,6)

1

5

10

15

20

25

30

PARIA IV (continua)

1

5


10

15


20

25

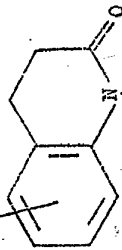
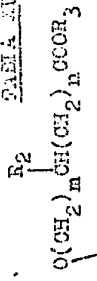
30

Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	$ \begin{array}{c} R_2 \\ \\ (CH_2)_m - C - (CH_2)_n \\ \\ R_3 \end{array} $	R ₅
273	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁
274	5	C ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇
275	5	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₆	n-C ₄ H ₉
276	6	H	(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅
277	6	H	(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅
278	6	H	(CH ₂) ₂	i-C ₃ H ₇
279	6	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
280	6	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁
281	6	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅
282	6	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅
283	6	H	(CH ₂) ₁₀	C ₂ H ₅
284	6	H	$ \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2 - CH - CH_2 \end{array} $	C ₂ H ₅
285	6	H	$ \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2 - CH - CH_2 \end{array} $	CH ₂ 
286	6	H	$ \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2 - CH_2 - CH \end{array} $	C ₂ H ₅
287	6	CH ₃	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
288	7	H	(CH ₂) ₅	C ₂ H ₅
289	7	H	(CH ₂) ₅	n-C ₄ H ₉
290	8	H	(CH ₂) ₂	n-C ₃ H ₇
291	8	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅

A. IV (continuación)

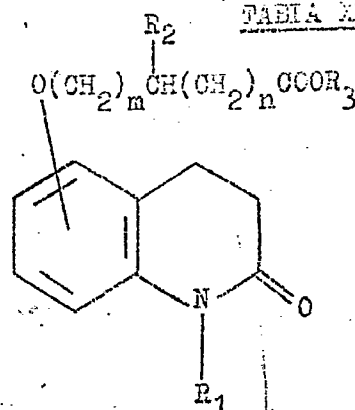
R ₅	Propiedades	
	Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
n-C ₅ H ₁₁	Aceite incoloro	(202-204/0,5)
i-C ₃ H ₇	"	(185-187/0,8)
n-C ₄ H ₉	Cristales acicula- res incoloros	46-48
C ₂ H ₅	"	136-137
C ₂ H ₅	"	113-115
i-C ₃ H ₇	"	104-105
C ₂ H ₅	"	115-118
n-C ₅ H ₁₁	"	72-74
C ₂ H ₅	"	103-105
CH ₂ C ₆ H ₅	"	98-100
C ₂ H ₅	"	99-102
C ₂ H ₅	"	59- 61
CH ₂ - 	"	63- 64
C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(206-208/0,6)
C ₂ H ₅	"	(197-199/0,7)
C ₂ H ₅	Cristales acicula- res incoloros	71- 72
n-C ₄ H ₉	"	82- 84
n-C ₃ H ₇	Cristales acicula- res incoloros	86- 87
C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(213-214/0,6)

FAJETA XVI



Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	(CH ₂) _m	R ₂	R ₃	Propiedades	
						Forma cristalina	P.f. (p.e.), °
292	5	H	(CH ₂) ₃		C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	171-173
293	5	H	(CH ₂) ₄		n-C ₃ H ₇	"	130-131
294	5	H	(CH ₂) ₄		i-C ₅ H ₁₁	"	134-136
295	5	H	(CH ₂) ₆		C ₂ H ₅	"	138-139
296	5	H	(CH ₂) ₄		CH ₂ C ₆ H ₅	"	111-112
297	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃		C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(191-193/0,55)
298	5	H	CH ₂ CHCH ₂ CH ₃		C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	148-149
299	6	H	(CH ₂) ₃		C ₂ H ₅	"	130-132
300	6	H	(CH ₂) ₄		n-C ₅ H ₁₁	"	96-97
301	6	H	(CH ₂) ₆		C ₂ H ₅	"	129-130
302	6	H	(CH ₂) ₄		CH ₂ C ₆ H ₅	"	141-143
303	6	CH ₃	(CH ₂) ₃		C ₂ H ₅	"	89-90

TABLA XVI



Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	(CH ₂) _m CH(CH ₂) _n	R ₃
292	5	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
293	5	H	(CH ₂) ₄	n-C ₃ H ₇
294	5	H	(CH ₂) ₄	i-C ₅ H ₁₁
295	5	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅
296	5	H	(CH ₂) ₄	CH ₂ C ₆ H ₅
297	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
298	5	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2 \end{array}$	C ₂ H ₅
299	6	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
300	6	H	(CH ₂) ₄	n-C ₅ H ₁₁
301	6	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅
302	6	H	(CH ₂) ₄	CH ₂ C ₆ H ₅
303	6	CH ₃	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅

Propiedades

R_3	Forma cristalina	P.f.(p.e.), °C
C_2H_5	Cristales aciculares incoloros	171-173
n- C_3H_7	"	130-131
i- C_5H_{11}	"	134-136
C_2H_5	"	138-139
$CH_2C_6H_5$	"	111-112
C_2H_5	Aceite incoloro	(191-193/0,55)
C_2H_5	Cristales acicula- res incoloros	148-149
C_2H_5	"	130-132
n- C_5H_{11}	"	96- 97
C_2H_5	"	129-130
$CH_2C_6H_5$	"	141-143
C_2H_5	"	89- 90

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

1
5
10
15
A una solución de 0,4 g de hidróxido sódico en 20 ml de agua se añaden 2 g de 6-(1'-etoxicarbonil)etoxi-3,4-dihidrocarboestirilo y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 10 minutos. Después de enfriar, se añade al líquido reaccionante ácido clorhídrico concentrado para que se depositen cristales. Los cristales depositados se recuperan por filtración y después se recrystalizan en agua para obtener 1,5 g de 6-(1'-carboxi)etoxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cristales aciculares incoloros, p.f. 207-210,5°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

20
25
30
A una solución de 2,6 g de 5-(1'-etoxicarbonil)-etoxi-3,4-dihidrocarboestirilo en 30 ml de dimetilformamida se añaden 300 mg de hidruro sódico y la mezcla resultante se agita hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno. A continuación se añaden a la mezcla 2,8 g de yoduro de metilo y luego se agita a la temperatura ambiente durante una hora para depositar cristales de yoduro sódico. Los cristales depositados se recuperan por filtración y la dimetilformamida

I se separa por destilación. Posteriormente se recristaliza el residuo en cloroformo/éter de petróleo para obtener 2,5 g de N-metil-5-(1'-etoxicarbonil)etoxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cristales aciculares incoloros, p.f. 44-45°C.

5 EJEMPLO DE REFERENCIA 3.

A una solución de 2,3 g de N-metil-5-(1'-carboxi)etoxicarboestirilo en 50 ml de metanol se añaden 0,2 g de negro de paladio y la mezcla resultante se somete a reducción a 50°C durante 8 horas, bajo una presión de hidrógeno de 2,5 atmósferas. Después el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra a sequedad. Posteriormente el concentrado se recristaliza en etanol acuoso para obtener 1,8 g de N-metil-5-(1'-carboxi)etoxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cristales aciculares incoloros, p.f. 148-149°C.

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 4.

A una solución de 2,5 g de 5-(4'-n-propoxicarbonil)-n-butoxicarboestirilo en 50 ml de metanol se añaden 0,1 g de negro de paladio y la mezcla resultante se somete a reducción a 50°C durante 8 horas, bajo una presión de hidrógeno de 2,5 atmósferas. Una vez completada la reacción, se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra a sequedad. Posteriormente el concentrado se recristaliza en metanol para obtener 1,9 g de 5-(4'-n-propoxicarbonil)-n-butoxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cristales aciculares incoloros, p.f. 94-96°C.

25 EJEMPLO DE REFERENCIA 5.

A 50 ml de dioxano se añaden 2,6 g de 6-(2'-etoxicarbonil)etoxi-3,4-dihidrocarboestirilo y 3,8 g de 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 10 horas. Después el líquido reaccionante se

30

1 enfria para depositar cristales. Estos últimos se separan por
filtración y se concentra el filtrado. El concentrado se di-
suelve en acetato de etilo y la solución en acetato de etilo
5 resultante se lava con una solución acuosa de carbonato sódico
al 5 % y agua, por este orden y después se seca con sulfa-
to sódico anhidro. Posteriormente se separa el acetato de eti-
lo y el residuo se somete a cromatografía en columna de gel
de sílice empleando acetato de etilo como disolvente desarro-
llador. Se concentra el eluato resultante y el concentrado
10 se recrystaliza en metanol para obtener 1,9 g de 6-(2'-etoxi-
carbonil)etoxicarboestirilo en forma de cristales aciculares
incoloros, p.f. 159-161°C.

EJEMPLO 304

15 A una solución de 9,1 g de etilato sódico en 200 ml de
agua se añaden 20 g de 5-hidroxi-3,4-dihidrocarboestirilo y
se calienta a reflujo durante 2 horas. A esta solución se
añaden 21 g de α -bromoacetato de etilo y se calienta a reflu-
jo durante 4 horas para depositar bromuro sódico y después se
separa por filtración y el filtrado se enfria para depositar
20 cristales. Los cristales depositados se separan por filtra-
ción y después se recrystalizan en etanol para dar 20 g de
5-etoxicarbonilmetoxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de
cristales aciculares incoloros, p.f. 146-148°C.

EJEMPLO 305

25 A una solución de 3,4 g de etilato sódico en 100 ml de
etanol se añaden 7,3 g de 6-hidroxi-3,4-dihidrocarboestirilo
y se calienta a reflujo durante 2 horas. A esta solución se
añaden después 10 g de α -bromopropionato de etilo y se calien-
ta a reflujo durante 5 horas para depositar bromuro sódico
30 que luego se separa por filtración y el filtrado se concentra

1 a sequedad bajo presión reducida. El concentrado se disuelve
en acetato de etilo y la solución resultante se lava con
una solución acuosa diluída de hidróxido sódico y después se
5 seca con sal de Glauber para separar el acetato de etilo. Pos-
teriormente el residuo se recristaliza en una mezcla disolven-
te formada por agua y etanol para obtener 5 g de 6-(1'-etoxi-
carbonil)etoxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de escamas
cristalinas incoloras, p.f. 111-113°C.

EJEMPLO 306

10 A una solución de 3,4 g de etilato sódico en 100 ml de
etanol se añaden 7,3 g de 7-hidroxi-3,4-dihidrocarboestirilo
y se calienta a reflujo durante 2 horas. A esta solución se
añaden 10,7 g de α -bromoisobutirato de etilo y se calienta a
15 reflujo durante 6 horas para depositar bromuro sódico que
luego se separa por filtración y el filtrado se concentra a
sequedad bajo presión reducida. El concentrado se disuelve en
cloroformo y la solución resultante se lava con una solución
acuosa diluída de hidróxido sódico y después se seca con sal
de Glauber para separar el cloroformo. Posteriormente el re-
20 siduo se recristaliza en una mezcla disolvente formada por
agua y etanol para obtener 5 g de 7-(2'-etoxicarbonil)isopro-
poxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de escamas cristalinas
incoloras, p.f. 114-115,5°C.

EJEMPLO 307

25 A una solución de 1,5 g de etilato sódico en 50 ml de
etanol se añaden 3,3 g de 8-hidroxi-3,4-dihidrocarboestirilo
y se calienta a reflujo durante 2 horas. A esta solución se
añaden además 5 g de α -bromoacetato de etilo y se calienta a
reflujo durante 4 horas para depositar bromuro sódico que a
30 continuación se separa por filtración y el filtrado se concen-

1 tra a sequedad bajo presión reducida. El concentrado se di-
suelve en acetato de etilo y la solución resultante se lava
con una solución acuosa diluida de hidróxido sódico y luego
se seca con sulfato sódico anhidro para separar el acetato de
5 etilo. Posteriormente el residuo se recristaliza en ligroína
para obtener 2,6 g de 8-etoxicarbonilmetoxi-3,4-dihidrocarbo-
estirilo en forma de cristales aciculares incoloros, p.f.
92,5-94°C.

EJEMPLOS 308-315

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 304, se obtienen
los compuestos indicados en la Tabla XVII.

15

20

25

30

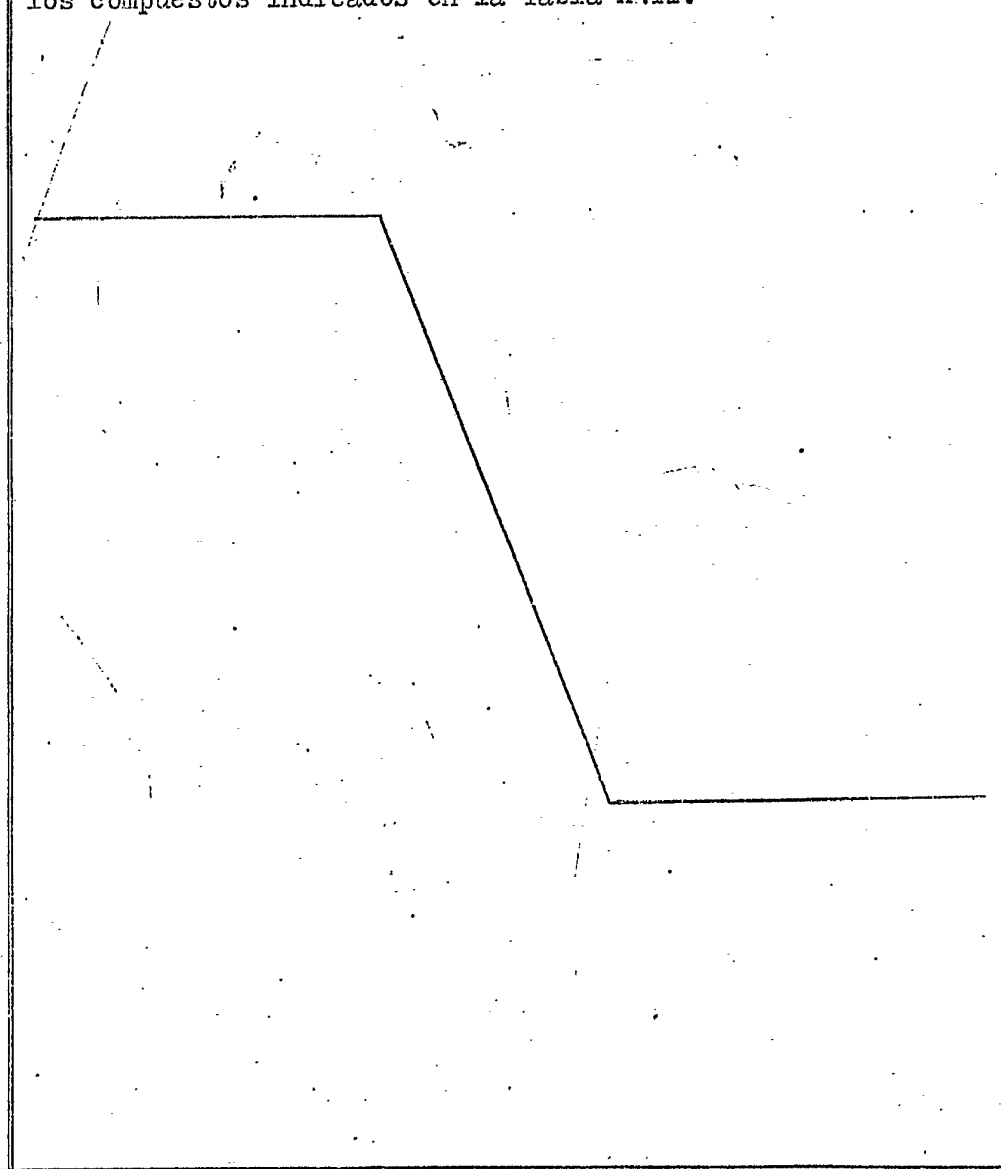
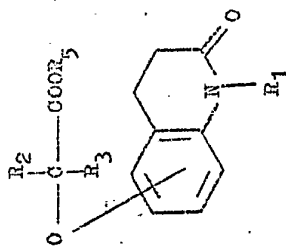


TABLA XVII



Ej. nº.	Posición del sustituyente	Propiedades				
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Forma cristalina P.f. °C
308	5	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	114-118
309	5	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	121,5-122,5
310	5	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	64,5-66,5
311	6	H	H	H	C ₂ H ₅	129-132,5
312	6	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	72-73,5
313	7	H	H	H	C ₂ H ₅	106-107
314	8	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	94-99
315	8	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	125-126,5

1

5

10

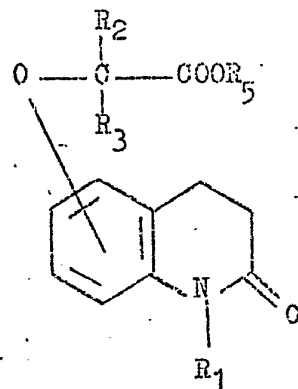
16

20

25

30

TABLA XVII

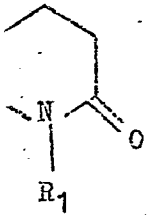


Ej. nº.	Posición del sustituyente	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₅</u>
308	5	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅
309	5	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
310	5	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅
311	6	H	H	H	C ₂ H ₅
312	6	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅
313	7	H	H	H	C ₂ H ₅
314	8	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅
315	8	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅

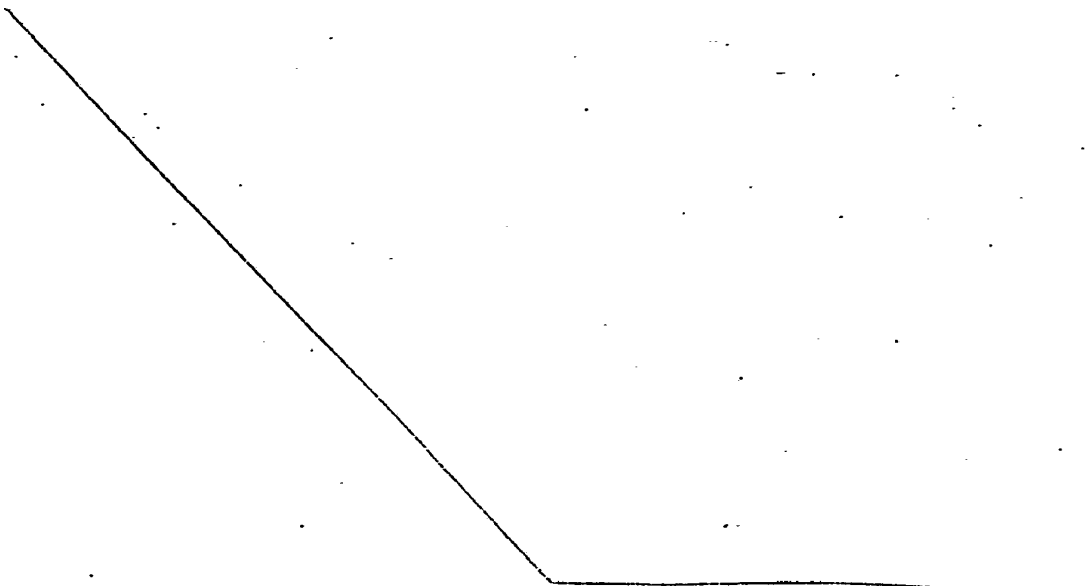
1
5
10
15
20
25
30

TABLA XVII

-COOR₅



			Propiedades	
2	R ₃	R ₅	Forma cristalina	P.f. °C
3	H	C ₂ H ₅	Cristales acicula- res incoloros	114-118
3	CH ₃	C ₂ H ₅	"	121,5-122,5
	H	C ₂ H ₅	"	64,5-66,5
	H	C ₂ H ₅	"	129-132,5
3	CH ₃	C ₂ H ₅	"	72-73,5
	H	C ₂ H ₅	"	106-107
3	H	C ₂ H ₅	"	94- 99
3	CH ₃	C ₂ H ₅	"	125-126,5



EJEMPLO 316

1 Se disuelven 0,9 g de sodio metálico en una solución
de 4,8 g de 5-hidroxicarboestirilo en 100 ml de éter monometi-
lico de etilenglicol. A esta solución se añaden con agitación,
5 a 85-90°C, 12 g de α -bromopropionato de ciclohexilo y la mez-
cla resultante se agita a dicha temperatura durante 5 horas.
Una vez terminada la reacción, se separa el disolvente a pre-
sión reducida y el residuo se disuelve en 100 ml de cloroformo.
10 La solución resultante se lava con una solución acuosa de
carbonato sódico al 5 % y agua, por este orden. Se seca la
capa clorofórmica con sulfato sódico anhidro y después el clo-
roformo se separa a presión reducida. Posteriormente el resi-
duo se cristaliza en éter de petróleo y después se recristali-
za en metanol para dar 5,8 g de 5-(1'-ciclohexiloxicarbonil)-
15 etoxicarboestirilo en forma de cristales aciculares incoloros
p.f. 176-177°C.

EJEMPLO 317

20 Se disuelven 0,9g de sodio metálico en una solución
de 4,8 g de 6-hidroxi-3,4-dihidrocarboestirilo en 100 ml de
n-propanol. A esta solución se añaden 10 g de α -bromobuti-
rato de n-propilo y se agita a reflujo durante 5 horas. Des-
pués de la reacción, el disolvente se separa por destilación
y el residuo se disuelve en 100 ml de cloroformo. La solución
25 resultante se lava con una solución acuosa de hidróxido sódico
al 5 % y agua, por este orden y se seca con sulfato sódico
anhidro y después se separa el cloroformo a presión reducida.
Posteriormente se cristaliza el residuo en éter de petróleo y
después se recristaliza en metanol para obtener 5,1 g de 6-
30 (1'-propoxicarbonil)propoxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma
de cristales aciculares incoloros, p.f. 100-101°C.

EJEMPLO 318

1 Se disuelven 3,2 g de 6-hidroxi-3,4-dihidrocarboes-
tirilo y 1,3 g de metilato sódico en 50 ml de metanol con
aplicación de calor. A la solución resultante se añaden 5,5
5 g de α -cloropropionato de metilo y después se agita a refluj-
jo durante 5 horas. Una vez terminada la reacción, se sepa-
ra el disolvente por destilación y el residuo se disuelve
en 50 ml de cloroformo. La solución clorofórmica resultante
se lava con una solución acuosa de hidróxido sódico al 5 %
10 y agua, por este orden y se seca con sulfato sódico anhi-
dro y después se separa el cloroformo por destilación. Pos-
teriormente el residuo se cristaliza en éter de petróleo y
después se recristaliza en metanol para obtener 3,8 g de
8-(1'-metoxicarbonil)etoxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma
15 de plaquetas cristalinas incoloras, p.f. 103-104°C.

EJEMPLO 319

20 Se disuelven 16 g de 7-hidroxi-3,4-dihidrocarboesti-
rilo y 9 g de etilato sódico en 200 ml de etanol, con aplica-
ción de calor. A la solución resultante se añaden 25 g de
 α -bromobutirato de etilo y se calienta a reflujo durante 8 ho-
ras. Después de la reacción, el disolvente se separa a pre-
sión reducida y el residuo se disuelve en 300 ml de acetato
de etilo. La solución resultante se lava con una solución
acuosa de hidróxido sódico al 5 % y agua, en este orden y
25 se seca con sulfato sódico anhidro y después se separa por
destilación el acetato de etilo. Posteriormente el residuo se
cristaliza en éter de petróleo y después se recristaliza en
etanol para dar 21 g de 7-(1'-etoxicarbonil)propoxi-3,4-dihi-
drocarboestirilo en forma de plaquetas cristalinas incoloras
30 p.f. 83-85°C.

EJEMPLOS 320-384

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 316, se
5 obtienen los compuestos indicados en las Tablas XVIII y XIX.

5

10

15

20

25

30

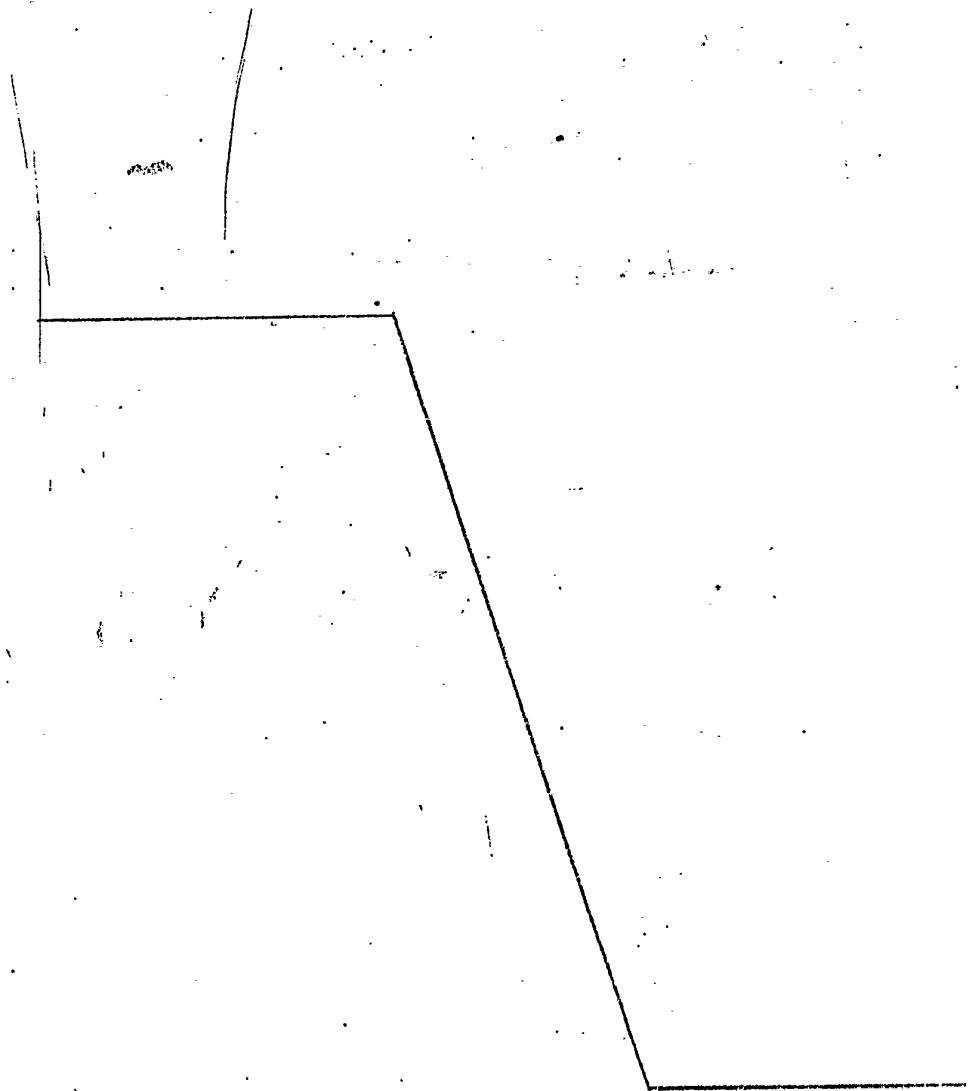
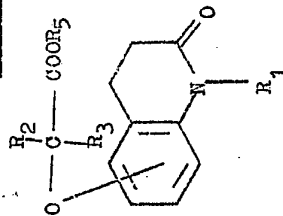
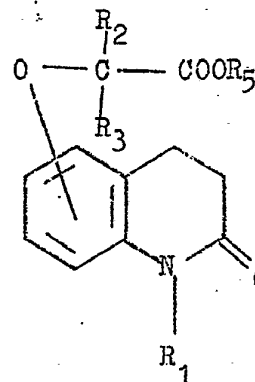






TABLE XVIII



Ej. no.	Posición del sustituyente	R					Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Forma cristalina	P.f. (P.e.) °C
320	5	H	H	H	H	CH ₃	Cristales aciculares in- colores	179-180
321	5	H	H	H	H	n-C ₅ H ₁₁	"	144-145
322	5	H	H	H	H	CH ₂ -	"	163-164
323	5	H	H	H	H		"	162-163
324	5	H	CH ₃	H	H	CH ₃	"	137-138
325	5	H	CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₇	"	111-112
326	5	H	CH ₃	H	H	i-C ₃ H ₇	"	134-135
327	5	H	CH ₃	H	H	n-C ₄ H ₉	"	103-104
328	5	H	CH ₃	H	H	n-C ₅ H ₁₁	"	102-103
329	5	H	CH ₃	H	H	i-C ₅ H ₁₁	"	107-108
330	5	H	CH ₃	H	H	CH ₂ -	"	132-134
331	5	H	CH ₃	H	H		"	116-117

TABLA XVIII



Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Fon
320	5	H	H	H	CH ₃	Cri
321	5	H	H	H	n-C ₅ H ₁₁	
322	5	H	H	H	CH ₂ - 	
323	5	H	H	H	 H	
324	5	H	CH ₃	H	CH ₃	
325	5	H	CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	
326	5	H	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇	
327	5	H	CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	
328	5	H	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁	
329	5	H	CH ₃	H	i-C ₅ H ₁₁	
330	5	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	
331	5	H	CH ₃	H	 H	

BLA XVIII

OR₅



Propiedades





<u>R₅</u>	<u>Forma cristalina</u>	<u>P.f. (P.e.) °C</u>
CH ₃	Cristales aciculares in- coloros	179-180
n-C ₅ H ₁₁	"	144-145
CH ₂ - 	"	163-164
	"	162-163
CH ₃	"	137-138
n-C ₃ H ₇	"	111-112
i-C ₃ H ₇	"	134-135
n-C ₄ H ₉	"	103-104
n-C ₅ H ₁₁	"	102-103
i-C ₅ H ₁₁	"	107-108
CH ₂ - 	"	132-134
	"	116-117

TABLA XVIII (continuación)






Ej. n°.	Posición del sustituyente	Propiedades				
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Forma cristalina P.f. (P.e.) °C
332	5	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros 108-109
333	5	H	C ₂ H ₅	H	i-C ₃ H ₇	120-121
334	5	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₄ H ₉	77-78
335	5	H	C ₂ H ₅	H	i-C ₅ H ₁₁	92-93
336	5	H	C ₂ H ₅	H	CH ₂ - 	109-110
337	5	H	C ₂ H ₅	H		123-124
338	5	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	44-45
339	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	C ₂ H ₅	75-78
340	5	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H	C ₂ H ₅	Aceite incoloro (P.e. 0,5 157-158)
341	5	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	" (P.e. 0,6 160-162)
342	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁	" (P.e. 0,6 211-213)
343	6	H	H	H	CH ₃	Cristales aciculares incoloros 155-156
344	6	H	H	H	n-C ₄ H ₉	" 118-119
345	6	H	H	H	i-C ₅ H ₁₁	" 77-78
346	6	H	H	H	CH ₂ - 	" 151-152
347	6	H	CH ₃	H	CH ₃	" 139-140

TABLA XVIII (contin)

1

5






10

15

20

25

30

Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅
332	5	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
333	5	H	C ₂ H ₅	H	i-C ₃ H ₇
334	5	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₄ H ₉
335	5	H	C ₂ H ₅	H	i-C ₅ H ₁₁
336	5	H	C ₂ H ₅	H	CH ₂ - 
337	5	H	C ₂ H ₅	H	
338	5	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅
339	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	C ₂ H ₅
340	5	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	H	C ₂ H ₅
341	5	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
342	5	CH ₂ - 	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁
343	6	H	H	H	CH ₃
344	6	H	H	H	n-C ₄ H ₉
345	6	H	H	H	i-C ₅ H ₁₁
346	6	H	H	H	CH ₂ - 
347	6	H	CH ₃	H	CH ₃

A XVIII (continuación)










R ₅	Propiedades	
	Forma cristalina	P.f. (P.e.) °C
C ₂ H ₅	Cristales acicula- res incoloros	108-109
i-C ₃ H ₇	"	120-121
n-C ₄ H ₉	"	77- 78
i-C ₅ H ₁₁	"	92- 93
CH ₂ - 	"	109-110
	"	123-124
C ₂ H ₅	"	44- 45
C ₂ H ₅	"	75- 78
C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(P.e. 0,5 157-158)
C ₂ H ₅	"	(P.e. 0,6 160-162)
n-C ₅ H ₁₁	"	(P.e. 0,6 211-213)
CH ₃	Cristales acicula- res incoloros	155-156
n-C ₄ H ₉	"	118-119
i-C ₅ H ₁₁	"	77- 78
CH ₂ - 	"	151-152
CH ₃	"	139-140

TABLA XVIII (continuación)

Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁ R ₂ R ₃ R ₄ R ₅					Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Forma cristalina	P.f. (P.e.) °C
348	6	H	CH ₃	H		i-C ₃ H ₇	Cristales aciculares incoloros	125-126
349	6	H	CH ₃	H		n-C ₄ H ₉	"	102-103
350	6	H	CH ₃	H		n-C ₅ H ₇	"	88- 89
351	6	H	CH ₃	H		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH} \quad \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	Plaquetas cristalinás incoloras	95- 96
352	6	H	CH ₃	H			Cristales aciculares incoloros	121-122
353	6	H	CH ₃	H			Plaquetas cristalinás incoloras	152-153
354	6	H	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	"	86- 87
355	6	H	CH ₃	H		i-C ₃ H ₇	Cristales aciculares incoloros	112-113
356	6	CH ₃	CH ₃	H		C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(P.e. 0,65 170-172)
357	6	CH ₃	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	"	(P.e. 0,6 160-162)
358	6		CH ₃	H		C ₂ H ₅	"	(P.e. 0,8 185-188)
359	7	H	CH ₃	H		C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	85- 86
360	7	H	CH ₃	CH ₃			"	99-101
361	7	H	C ₂ H ₅	H		n-C ₅ H ₁₁	"	78- 80
362	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(P.e. 2 188-190)
363	8	H	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	71- 72
364	8		C ₂ H ₅	H			"	99-101

1

5

10

15

20

25

50

TABLA XVIII (contin)







Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	F	
5	348	6	H	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇	C i
	349	6	H	CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	
	350	6	H	CH ₃	H	n-C ₅ H ₇	
	351	6	H	CH ₃	H	$\begin{array}{l} \text{CH} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{cases} \end{array}$	P
10	352	6	H	CH ₃	H		C
	353	6	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	P
15	354	6	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	
	355	6	H	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇	C
	356	6	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	A
	357	6	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	
20	358	6	CH ₂ - 	CH ₃	H	C ₂ H ₅	
	359	7	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	C
25	360	7	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 	
	361	7	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₅ H ₁₁	
	362	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	A
	363	8	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	C
30	364	8	CH ₂ - 	C ₂ H ₅	H	CH ₂ - 	

TABLA XVIII (continuación)

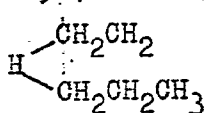

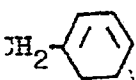
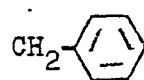
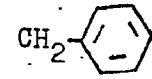
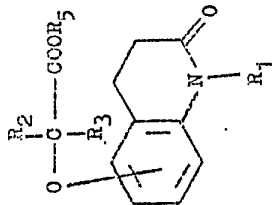


R ₅	Propiedades	
	Forma cristalina	P.f. (P.e.) °C
-C ₃ H ₇	Cristales aciculares incoloros	125-126
-C ₄ H ₉	"	102-103
-C ₅ H ₇	"	88- 89
	Plaquetas cristalinas incoloras	95- 96
	Cristales aciculares incoloros	121-122
	Plaquetas cristalinas incoloras	152-153
C_2H_5	"	86- 87
i-C ₃ H ₇	Cristales aciculares incoloros	112-113
C_2H_5	Aceite incoloro	(P.e. 0,65 170-172)
C_2H_5	"	(P.e. 0,6 160-162)
C_2H_5	"	(P.e. 0,8 185-188)
C_2H_5	Cristales aciculares incoloros	85- 86
	"	99-101
n-C ₅ H ₁₁	"	78- 80
C_2H_5	Aceite incoloro	(P.e. 2 188-190)
C_2H_5	Cristales aciculares incoloros	71- 72
	"	99-101

Tabla XIX



Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁ R ₂ R ₃ R ₄ R ₅					Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Forma cristalina	P.f. (P.e.) °C
365	5	H	H	H		CH ₃	Cristales aciculares incoloros	256-258
366	5	H	CH ₃	H		CH ₃	"	196-198
367	5	H	CH ₃	H		n-C ₃ H ₇	"	153-154
368	5	H	CH ₃	H		1-C ₃ H ₇	"	182-183
369	5	H	CH ₃	H		n-C ₅ H ₁₁	"	151-152
370	5	H	CH ₃	H		CH ₂ - 	"	182-183
371	5	H	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	"	147-149
372	5	H	C ₂ H ₅	H		n-C ₄ H ₉	"	144-145
373	5	CH ₃	CH ₃	H		C ₂ H ₅	"	69-71
374	5	C ₂ H ₅	CH ₃	H		C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(P.e. 0,8 185-187)
375	6	H	H	H		CH ₃	Cristales aciculares incoloros	204-206
376	6	H	CH ₃	H		C ₂ H ₅	"	159-161
377	6	H	CH ₃	H		n-C ₄ H ₉	"	136-137
378	6	H	CH ₃	H			"	162-163
379	6	H	C ₂ H ₅	H		C ₂ H ₅	"	129-130

1

5

10

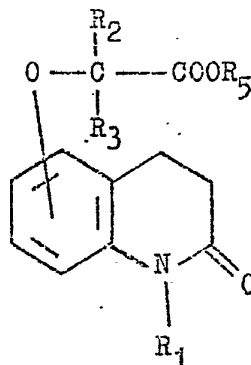
15



20

25

30

TABLA XIX



	<u>Ej. nº</u>	<u>Posición del sustituyente</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₅</u>	
10	365	5	H	H	H	CH ₃	C:
	366	5	H	CH ₃	H	CH ₃	
	367	5	H	CH ₃	H	n-C ₃ H ₇	
	368	5	H	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇	
15	369	5	H	CH ₃	H	n-C ₅ H ₁₁	
	370	5	H	CH ₃	H	CH ₂ - 	
	371	5	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	
20	372	5	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₄ H ₉	
	373	5	CH ₃	CH ₃	H	C ₂ H ₅	
	374	5	C ₂ H ₅	CH ₃	H	C ₂ H ₅	A
	375	6	H	H	H	CH ₃	C
25	376	6	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	
	377	6	H	CH ₃	H	n-C ₄ H ₉	
	378	6	H	CH ₃	H		
30	379	6	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	

Propiedades



<u>R₅</u>	<u>Forma cristalina</u>	<u>P.f. (P.e.) °C</u>
CH ₃	Cristales aciculares incolores	256-258
CH ₃	"	196-198
n-C ₃ H ₇	"	153-154
i-C ₃ H ₇	"	182-183
n-C ₅ H ₁₁	"	151-152
CH ₂ - 	"	182-183
C ₂ H ₅	"	147-149
n-C ₄ H ₉	"	144-145
C ₂ H ₅	"	69- 71
C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(P.e. 0,8 185-187)
CH ₃	Cristales aciculares incolores	204-206
C ₂ H ₅	"	159-161
n-C ₄ H ₉	"	136-137
H 	"	162-163
C ₂ H ₅	"	129-130

TABLA XIX (continuación)

Ej. nº	Posición del sustituyente	R					Forma cristalina	Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅		P.f. (P.e.) °C	
380	6	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇		Cristales aciculares incoloros	120-122	
381	7	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅		"	137-140	
382	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅		Aceite incoloro	(P.e. 0,4 183-184)	
383	8	H	H	H	C ₂ H ₅		Cristales aciculares incoloros	119-120	
384	8	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅		"	126-128	

1

5

10

15

20

25

30

TABLA XIX (continua)

1

5

10

15

20

25

30

<u>Ej. nº</u>	<u>Posición del sustituyente</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₅</u>	<u>Forma cr</u>
380	6	H	C ₂ H ₅	H	n-C ₃ H ₇	Cristale
381	7	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	
382	7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	Aceite i
383	8	H	H	H	C ₂ H ₅	Cristale in
384	8	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	

TABLA XIX (continuación)

R_5	Propiedades	
	Forma cristalina	P.f. (P.e.) °C
$n-C_3H_7$	Cristales aciculares incolores	120-122
C_2H_5	"	137-140
C_2H_5	Aceite incoloro	(P.e. 0,4 183-184)
C_2H_5	Cristales aciculares incolores	119-120
C_2H_5	"	126-128

EJEMPLO 385

1 En 100 ml de dimetilsulfóxido se disuelven con agita-
ción, a 80-90°C y durante una hora, 19 g de N-etil-5-hidro-
xi-3,4-dihidrocarboestirilo, 10 g de etilato sódico y 2 g de
5 yoduro sódico. A la solución resultante se añaden 32 g de
γ-bromobutirato de etilo y se agita a 100-110°C durante 10
horas. Una vez terminada la reacción, el líquido reaccionan-
te se vierte en 1,5 litros de solución saturada de cloruro
sódico y después se extrae cuatro veces con 300 ml cada vez
10 de cloroformo. La capa clorofórmica se lava con solución sa-
turada de cloruro sódico, una solución acuosa 0,5N de hidró-
xido sódico y agua, por este orden y después se seca con
sulfato sódico anhidro. Posteriormente se concentra la capa
clorofórmica y el concentrado se destila a presión reducida
15 para dar 21 g de N-etil-5-(3'-etoxicarbonil)propoxi-3,4-dihi-
drocarboestirilo en forma de líquido incoloro, p.e. 0,9 189-
191°C.

EJEMPLO 386

20 A 100 ml de etanol se añaden 16 g de 5-hidroxi-3,4-di-
hidrocarboestirilo y 5,7 g de hidróxido sódico y la mezcla
resultante se concentra a sequedad. Después se añaden al con-
centrado 100 ml de N,N-dimetilformamida, 2 g de yoduro potá-
sico y 45 g de 5-bromovalerato de propilo y la mezcla se agi-
ta a 100-110°C durante 10 horas. Una vez terminada la reac-
25 ción, se enfría el líquido reaccionante y después se vierte
en un litro de agua para depositar cristales. Los cristales
depositados se recuperan por filtración y se lavan con una
solución acuosa de hidróxido sódico 0,5N y agua, por este
orden. Posteriormente los cristales se reprecipitan en me-
30 tanol para dar 20 g de 5-(4'-propoxicarbonil)butoxi-3,4-dihi-

1 drocarboestirilo en forma de cristales aciculares incoloros,
p.f. 94-96°C.

EJEMPLO 387

5 A 100 ml de etanol se añaden 2,5 g de sodio metálico
y 16 g de 6-hidroxi-3,4-dihidrocarboestirilo y la mezcla re-
sultante se concentra a sequedad. Al concentrado se añaden
después 100 ml de dimetilsulfóxido y 2 g de yoduro sódico y
la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora
para formar una solución. Esta solución se hace reaccionar
10 con 40 g de 6-bromocaproato de etilo, agitando a 100-110°C
durante 10 horas. Una vez terminada la reacción, el líquido
reaccionante se vierte en un litro de agua para depositar
cristales. Los cristales depositados se recuperan por filtra-
ción, se lavan con una solución acuosa de hidróxido sódico
15 0,5N y agua, por este orden y después se recrystalizan en me-
tanol para dar 19 g de 6-(6'-etoxicarbonil)hexiloxi-3,4-dihí-
drocarboestirilo en forma de cristales aciculares incoloros,
p.f. 103-105°C.

EJEMPLOS 388-430

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 385, se obtienen
los compuestos indicados en las Tablas XX y XXI.

25

30

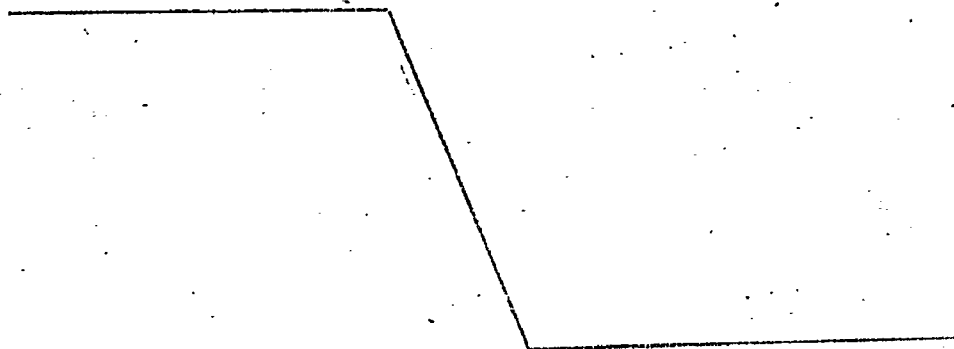
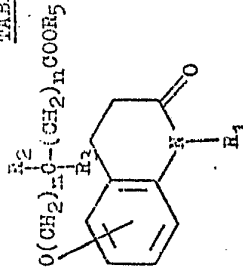
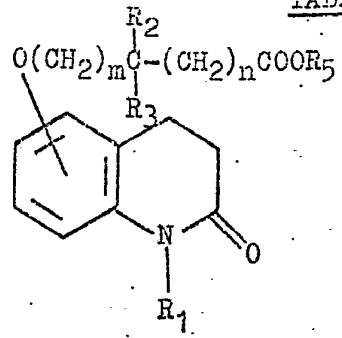


TABLA XX.



Ej. nº	Posición del sustituyente	R			Propiedades	
		R ₁	R ₂	R ₃	Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
388	5	H	(CH ₂) _n	(CH ₂) _m	C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros 114-116
389	5	H	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇	" 128-130
390	5	H	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁	" 112-114
391	5	H	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₃		" 122-124
392	5	H	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	" 118-120
393	5	H	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄	i-C ₅ H ₁₁	" 96-98
394	5	H	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅	" 98-100
395	5	H	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₆	n-C ₄ H ₉	" 79-81
396	5	H	(CH ₂) ₆	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅	" 84-86
397	5	H	(CH ₂) ₁₀	(CH ₂) ₁₀	C ₂ H ₅	" 97-99
398	5	H	 CH ₂ CHCH ₂	 CH ₂ CHCH ₂	C ₂ H ₅	" 95-97
399	5	H	 CH ₂ CHCH ₂	 CH ₂ CHCH ₂	n-C ₄ H ₉	" 84-85
400	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁	Aceite incoloro (202-204/0,5)
401	5	CH ₂ CH=CH ₃	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇	" (185-187/0,8)
402	5	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₃	n-C ₄ H ₉	Cristales aciculares incoloros 46-48

TABLA XX



1
5
10
15
20
25
30

Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	$\begin{matrix} R_2 & R_3 \\ \diagdown & / \\ (CH_2)_m & C & (CH_2)_n \end{matrix}$	R ₅
388	5	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
389	5	H	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇
390	5	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁
391	5	H	(CH ₂) ₃	
392	5	H	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅
393	5	H	(CH ₂) ₄	i-C ₅ H ₁₁
394	5	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅
395	5	H	(CH ₂) ₆	n-C ₄ H ₉
396	5	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅
397	5	H	(CH ₂) ₁₀	C ₂ H ₅
398	5	H	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_2CHCH_2 \end{matrix}$	C ₂ H ₅
399	5	H	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_2CHCH_2 \end{matrix}$	n-C ₄ H ₉
400	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁
401	5	CH ₂ CH=CH ₃	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇
402	5	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃	n-C ₄ H ₉

TABLA XX

R₅


R ₃ (H ₂) _n	R ₅	Propiedades	
		Forma cristalina	P.f.(p.e.), °C
3	C ₂ H ₅	Cristales acicula- res incoloros	114-116
3	i-C ₃ H ₇	"	128-130
3	n-C ₅ H ₁₁	"	112-114
3		"	122-124
4	C ₂ H ₅	"	118-120
4	i-C ₅ H ₁₁	"	96- 98
6	C ₂ H ₅	"	98-100
6	n-C ₄ H ₉	"	79- 81
6	CH ₂ C ₆ H ₅	"	84- 86
10	C ₂ H ₅	"	97- 99
I ₃ ICH ₂	C ₂ H ₅	"	95- 97
I ₃ ICH ₂	n-C ₄ H ₉	"	84- 85
3	n-C ₅ H ₁₁	Aceite incoloro	(202-204/0,5)
3	i-C ₃ H ₇	"	(185-187/0,8)
3	n-C ₄ H ₉	Cristales acicula- res incoloros	46- 48

TABLE XX (continuación)


Ej. n.º	Posición del sustituyente	R ₁	R ₂ R ₃ (CH ₂) _m C(CH ₂) _n	R ₅	Propiedades	
					Forma cristalina	P.f. (P.e.), °C
403	6	H	(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	136-137
404	6	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	"	113-115
405	6	H	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇	"	104-105
406	6	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁	"	75-77
407	6	H	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅	"	115-118
408	6	H	(CH ₂) ₄	n-C ₅ H ₁₁	"	72-74
409	6	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅	"	98-100
410	6	H	(CH ₂) ₁₀	C ₂ H ₅	"	99-102
411	6	H	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂	C ₂ H ₅	"	59-61
412	6	H	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂		"	63-64
413	6	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(206-208/0,6)
414	6	CH ₃	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	"	(197-199/0,7)
415	7	H	(CH ₂) ₅	C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	71-72
416	7	H	(CH ₂) ₅	n-C ₄ H ₉	"	82-84
417	8	H	(CH ₂) ₂	n-C ₃ H ₇	Cristales aciculares incoloros	86-87
418	8	H	(CH ₂) ₆	n-C ₃ H ₇	Aceite incoloro	(213-214/0,6)

TABLA XX. (continuac

1
5
10
15
20
25
30



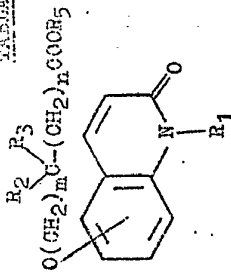
Ej. nº.	Posición del sustituyente	R ₁	$\begin{array}{c} R_2 \quad R_3 \\ \diagdown \quad / \\ (CH_2)_m C (CH_2)_n \end{array}$	R ₅
403	6	H	(CH ₂) ₂	C ₂ H ₅
404	6	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
405	6	H	(CH ₂) ₃	i-C ₃ H ₇
406	6	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁
407	6	H	(CH ₂) ₄	C ₂ H ₅
408	6	H	(CH ₂) ₄	n-C ₅ H ₁₁
409	6	H	(CH ₂) ₆	C ₂ C ₆ H ₅
410	6	H	(CH ₂) ₁₀	C ₂ H ₅
411	6	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2-CH-CH_2 \end{array}$	C ₂ H ₅
412	6	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2-CH-CH_2 \end{array}$	CH ₂ 
413	6	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2-CH_2-CH \end{array}$	C ₂ H ₅
414	6	CH ₃	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
415	7	H	(CH ₂) ₅	C ₂ H ₅
416	7	H	(CH ₂) ₅	n-C ₄ H ₉
417	8	H	(CH ₂) ₂	n-C ₃ H ₇
418	8	H	(CH ₂) ₆	n-C ₃ H ₇

TABLA XX. (continuación)

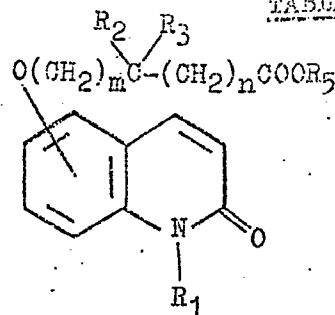
$\begin{array}{c} R_3 \\ \\ C(CH_2)_n \\ \\ H \end{array}$	R_5	Propiedades	
		Forma cristalina	P.f.(P.e.), °C
$H_2)_2$	C_2H_5	Cristales aciculares incoloros	136-137
$H_2)_3$	C_2H_5	"	113-115
$H_2)_3$	$i-C_3H_7$	"	104-105
$H_2)_3$	$n-C_5H_{11}$	"	75-77
$H_2)_4$	C_2H_5	"	115-118
$H_2)_4$	$n-C_5H_{11}$	"	72-74
$H_2)_6$	C_2H_5	"	98-100
$H_2)_{10}$	C_2H_5	"	99-102
$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ H_2CHCH_2 \end{array}$	C_2H_5	"	59-61
$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ H_2CHCH_2 \end{array}$	CH_2 	"	63-64
H_2CH_2CH	C_2H_5	Aceite incoloro	(206-208/0,6)
$CH_2)_3$	C_2H_5	"	(197-199/0,7)
$CH_2)_5$	C_2H_5	Cristales aciculares incoloros	71-72
$CH_2)_5$	$n-C_4H_9$	"	82-84
$CH_2)_2$	$n-C_3H_7$	Cristales aciculares incoloros	86-87
$CH_2)_6$	$n-C_3H_7$	Aceite incoloro	(213-214/0,6)

MAPA 333



Ej. nº	Posición del sustituyente	R			Propiedades	
		R ₁	(CH ₂) _m C(CH ₂) _n	R ₅	Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
419	5	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	171-173
420	5	H	(CH ₂) ₄	n-C ₃ H ₇	"	130-131
421	5	H	(CH ₂) ₄	i-C ₅ H ₁₁	"	134-136
422	5	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅	"	138-139
423	5	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅	"	111-112
424	5	H	CH ₃ CH ₂ CHCH ₂	C ₂ H ₅	"	148-149
425	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	Aceite incoloro	(191-193/0,55)
426	6	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	Cristales aciculares incoloros	130-132
427	6	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁	"	96- 97
428	6	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅	"	129-130
429	6	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅	"	141-143
430	6	CH ₃	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	"	89- 90

TABLA XXI



Ej. nº	Posición del sustituyente	R ₁	(CH ₂) _m C(R ₂)(R ₃)(CH ₂) _n	R ₅
419	5	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
420	5	H	(CH ₂) ₄	n-C ₃ H ₇
421	5	H	(CH ₂) ₄	i-C ₅ H ₁₁
422	5	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅
423	5	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅
424	5	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2 \end{array}$	C ₂ H ₅
425	5	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
426	6	H	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅
427	6	H	(CH ₂) ₃	n-C ₅ H ₁₁
428	6	H	(CH ₂) ₆	C ₂ H ₅
429	6	H	(CH ₂) ₆	CH ₂ C ₆ H ₅
430	6	CH ₃	(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅

1

5

10

15

20

25

30

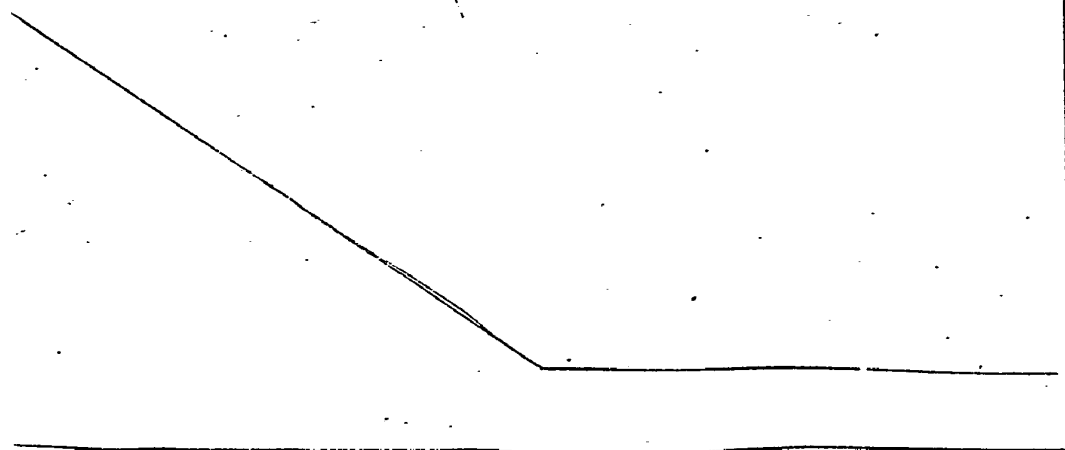
TABLA XXI

C_nCOOR_5

C_n

R_5

Propiedades		
R_5	Forma cristalina	P.f. (p.e.), °C
C_2H_5	Cristales aciculares incoloros	171-173
$n\text{-C}_3\text{H}_7$	"	130-131
$i\text{-C}_5\text{H}_{11}$	"	134-136
C_2H_5	"	138-139
$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	"	111-112
C_2H_5	"	148-149
C_2H_5	Aceite incoloro	(191-193/0,55)
C_2H_5	Cristales aciculares incoloros	130-132
$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	"	96- 97
C_2H_5	"	129-130
$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	"	141-143
C_2H_5	"	89- 90



EJEMPLO DE REFERENCIA 6

1 A 200 ml de etanol se añaden 32 g de 5-hidroxi-3,4-
dihidrocarboestirilo, 17 g de etilato sódico y 1 g de yoduro
5 potásico y la mezcla resultante se calienta a reflujo con
agitación durante una hora para formar una solución. A es-
ta solución se añaden gota a gota 56 g de 1,6-dibromohexano
y la mezcla resultante se calienta a reflujo con agitación
durante 12 horas. Una vez terminada la reacción, el líquido
reaccionante se enfría para depositar cristales. Los crista-
10 les depositados se recuperan por filtración, se lavan con una
solución acuosa de hidróxido sódico 0,5N y agua, por este
orden y después se recrystalizan en etanol para dar 40 g de
5-(6'-bromo)hexiloxi-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de
cristales aciculares incoloros, p.f. 135-136°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

15 A 200 ml de dimetilsulfóxido se añaden 26 g de 5-
(6'-bromo)hexiloxi-3,4-dihidrocarboestirilo y 5,5 g de cia-
nuro sódico en polvo y la mezcla resultante se agita a
20 100-110°C durante 5 horas. Después de enfriar, el líquido
reaccionante se vierte en 1,5 litros de agua para depositar
cristales. Los cristales depositados se recuperan por fil-
tración, se lavan con agua y después se recrystalizan en ace-
tato de etilo para obtener 21 g de 5-(6'-ciano)hexiloxi-3,4-
dihidrocarboestirilo en forma de sólido amorfo incoloro, p.
25 f. 169-172°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

30 A una solución de 3,3 g de sodio metálico en 200 ml
de etanol se añaden 19 g de N-etil-5-hidroxi-3,4-dihidrocar-
boestirilo y 2 g de yoduro sódico y la mezcla resultante se
agita a la temperatura ambiente durante una hora. Posterior-

1 mente se añaden a la mezcla 24 g de bromuro de 3-cianopropi-
lo y después se refluxe con agitación durante 10 horas. Una
vez terminada la reacción, se concentra el líquido reaccionan-
te y el concentrado se disuelve en acetato de etilo. La capa
5 de acetato de etilo se lava con una solución acuosa de hidró-
xido sódico 0,5N y agua, por este orden y se seca con sulfa-
to sódico anhidro. Después de separar el acetato de etilo por
concentración, el residuo se recristaliza en ligroína para
10 dar 15 g de N-etil-5-(3'-ciano)propoxi-3,4-dihidrocarboesti-
rilo en forma de sólido amorfo incoloro, p.f. 74-76°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

A una suspensión de 11,4 g de 5-hidroxí-3,4-dihidro-
carboestirilo en 37,1 g de acrilonitrilo se añaden 2 ml de
una solución metanólica al 40 % de Triton B y se calienta a
15 reflujo durante 8,5 horas. Se enfría el líquido reaccionan-
te para depositar cristales que se recuperan por filtración
y después se recristalizan en metanol para obtener 6,5 g de
5-(2'-cianoetoxi)-3,4-dihidrocarboestirilo en forma de cris-
tales aciculares incoloros, p.f. 217-222,5°C.

EJEMPLO 431

En 100 ml de dimetilsulfóxido se disuelven con agita-
ción, a 80-90°C durante una hora, 17 g de 5-hidroxí-3,4-di-
hidrocarboestirilo, 10 g de etilato sódico y 2 g de yoduro
sódico. A la solución resultante se añaden 31 g de γ -bromo-
25 crotonato de etilo y se agita a 100-110°C durante 10 horas.
Una vez terminada la reacción, el líquido reaccionante se
vierte en 1,5 litros de solución saturada de cloruro sódico
y después se extrae con cloroformo. La capa clorofórmica se
lava con solución saturada de cloruro sódico, una solución
30 acuosa de hidróxido sódico 0,5N y agua, por este orden y des-

1 pués se seca con sulfato sódico anhidro. Posteriormente se con-
centra la capa clorofórmica y luego se recrystaliza en metanol
para obtener 19 g de 5-(3'-etoxicarbonil-2'-propeniloxi)-3,4-
dihidrocarboestirilo como cristales aciculares incoloros, p.f. 152-153°C.

5 EJEMPLO 432

A 100 ml de etanol se añaden 16 g de 6-hidroxi-3,4-dihidro-
drocarboestirilo y 5,7 g de hidróxido sódico y la mezcla re-
sultante se concentra a sequedad. Al concentrado se añaden
después 100 ml de N,N-dimetilformamida, 2 g de yoduro potási-
co y 40 g de γ -bromocrotonato de etilo y la mezcla se agita
10 a 100-110°C durante 10 horas. Una vez terminada la reacción,
se enfría el líquido reaccionante y después se vierte en un
litro de agua para depositar cristales. Estos últimos se re-
cuperan por filtración y se lavan con una solución acuosa de
15 hidróxido sódico 0,5N y agua, por este orden. Posteriormente
los cristales se recrystalizan en metanol para dar 18 g de 6-
(3'-etoxicarbonil-2'-propeniloxi)-3,4-dihidrocarboestirilo en
forma de cristales aciculares incoloros, p.f. 151-152°C.

EJEMPLO 433

20 Por el método del Ejemplo 431 se obtiene el 6-(3'-etoxica-
bonil-2'-propeniloxi)carboestirilo en forma de cristales aci-
culares incoloros, p.f. 213-215°C.

EJEMPLO 434

25 Se disuelven 3,2 g de 5-hidroxi-N-metil-2-oxi-indol en
15 ml de dimetilformamida seca, después se añaden 960 mg de
hidruro sódico al 50 % y se agita a la temperatura ambiente
durante 20 minutos. A la mezcla así obtenida se añaden gota a
gota y agitando 4,3 g de 3-bromobutirato de etilo, a la misma
temperatura, durante 30 minutos y después se agita de nuevo
30 a 70-80°C durante 30 minutos. Una vez terminada la reacción,
la mezcla se disuelve en 300 ml de cloroformo y la solución

1. clorofórmica se lava cinco veces con 100 ml de agua cada vez y después se seca con sulfato sódico anhidro. Posteriormente se separa el cloroformo por destilación y el residuo así obtenido se recristaliza en una mezcla de benceno/hexano para dar 3,5 g de 5-(3'-etoxicarbonil)propiloxi-N-metil-2-oxi-indol en forma de prismas cristalinos incoloros, p.f. 77,5-79°C.

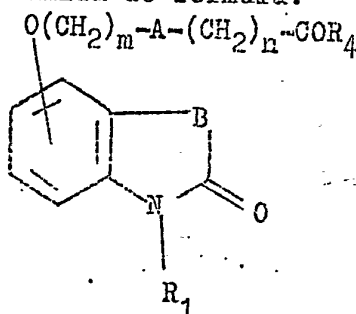
EJEMPLO 435

Se disuelven 3,0 g de 5-hidroxi-indol en 15 ml de una mezcla 2:1 de etanol y dimetilformamida, después se añade 1,0 g de etóxido sódico y se agita a la temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla así obtenida se añaden gota a gota y agitando 4,0 g de 3-bromobutirato de etilo, a la misma temperatura durante 30 minutos y luego se agita a 70-80°C durante 30 minutos. Una vez terminada la reacción, la mezcla se disuelve en 250 ml de cloroformo y la solución clorofórmica se lava cinco veces con 100 ml de agua cada vez y después se seca con sulfato sódico anhidro. Posteriormente se destila el cloroformo y el residuo así obtenido se recristaliza en éter isopropílico para dar 3,0 g de 5-(3'-etoxicarbonil)propiloxi-2-oxi-indol en forma de microplaquetas cristalinas incoloras, p.f. 104-106°C.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la producción de nuevos derivados de benzocicloamida de fórmula:



1 donde R_1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} , o aral-

quilo, B es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$; A es $-C-$ (donde R_2

5 y R_3 pueden ser iguales o diferentes y representan respecti-

vamente hidrógeno o alquilo C_{1-4}) o $-CH=CH-$; R_4 es $-OR_5$

(donde R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo o aral-

quilo) o $-N$ $\begin{matrix} R_6 \\ R_7 \end{matrix}$ donde R_6 y R_7 pueden ser iguales o dife-

10 rentes, y representan respectivamente hidrógeno, alquilo

C_{1-4} o aralquilo o pueden formar junto con el átomo de nitró-

geno un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que además

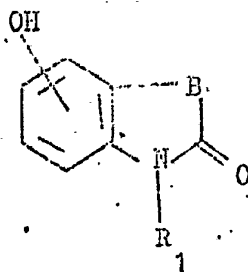
puede contener un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre); m

y n representan cada uno de ellos cero o un número entero

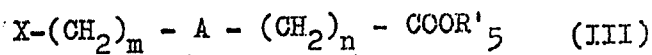
positivo y $m + n$ no es superior a 11, cuyo procedimiento con-

15 siste en:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

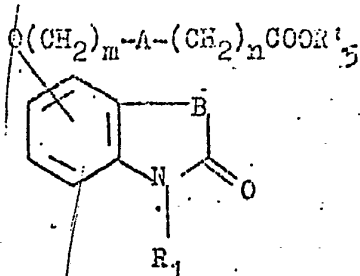


20 donde R_1 es el definido anteriormente, con un compuesto de fórmula:



25 donde R'_5 , A, m y n son los definidos anteriormente y X es un halógeno, para dar un compuesto de fórmula:

1



5

donde R_1 , R'_5 , A, B, m y n son los definidos anteriormente.

10

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZOCICLOAMIDA.

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de noventa y dos páginas mecanografiadas.

Madrid, 31 diciembre 1.976
BERNARDO UNGRIA
P.P.

20

25

30